



**HAL**  
open science

# Activités oscillatoires haute fréquence et fonctions exécutives chez l'Homme

Julien Jung

► **To cite this version:**

Julien Jung. Activités oscillatoires haute fréquence et fonctions exécutives chez l'Homme. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Claude Bernard Lyon 1; Laboratoire Inserm "Dynamique Cérébrale et Cognition" - U821, 2008. Français. NNT : 2008LYO10181 . tel-03966131

**HAL Id: tel-03966131**

**<https://hal.science/tel-03966131>**

Submitted on 31 Jan 2023

**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.

Copyright

# Activités oscillatoires haute fréquence et fonctions exécutives chez l'Homme

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2008

pour l'obtention du grade de

**Docteur en Neurosciences  
de l'Université Claude Bernard – Lyon I  
(arrêté du 7 août 2006)**

par

Julien JUNG

### Composition du jury

*Directeurs de thèse :* LACHAUX Jean-Philippe  
MAUGUIÈRE François

*Rapporteurs :* TALLON-BAUDRY Catherine  
MARENDAZ Christian

*Jury :* LACHAUX Jean-Philippe  
MARENDAZ Christian  
MAUGUIÈRE François  
PROCYK Emmanuel  
TALLON-BAUDRY Catherine

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

## Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

## M. le Professeur L. COLLET

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur J. LIETO

M. le Professeur D. SIMON

M. G. GAY

## *SECTEUR SANTE*

### *Composantes*

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

UFR de Médecine Lyon-Nord

UFR de Médecine Lyon-Sud

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur P. COCHAT

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

Directeur : M. O. ROBIN

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Institut Techniques de Réadaptation

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## *SECTEUR SCIENCES*

### *Composantes*

UFR de Physique

UFR de Biologie

UFR de Mécanique

UFR de Génie Electrique et des Procédés

UFR Sciences de la Terre

UFR de Mathématiques

UFR d'Informatique

UFR de Chimie Biochimie

UFR STAPS

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

IUT A

IUT B

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK

Directeur : M. le Professeur H. PINON

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur G. CLERC

Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

## Remerciements

Je remercie vivement :

**Mr le Dr Jean-Philippe Lachaux.** Voilà maintenant 5 ans que j'ai l'occasion de travailler sous ta direction, bénéficiant de ta sagacité et de ta bonne humeur légendaire. Depuis ma première venue intriguée jusqu'à la réalisation épique de ce travail, la passion et la curiosité qui animent ton esprit ont toujours été une source d'inspiration. Cette ferveur scientifique n'a d'égale que l'écoute attentive et la bienveillance peu communes avec lesquelles tu as suivi mon travail. Si l'on rajoute à ces ingrédients une pratique quotidienne de l'humour et du sport, la thèse devient une partie de plaisir ! J'espère de tout coeur que nous pourrons continuer à échanger par la suite.

**Mr le Pr François Mauguière.** Vous avez accepté d'assurer la co-direction avisée de ce travail et je vous en remercie. Les perspectives originales et raisonnées que vous prenez sur des sujets délicats constituent pour moi un guide dans ma démarche scientifique. Ce refus du lieu commun, sensible dans votre raisonnement clinique et physiologique, est un des préceptes que vous m'avez enseigné et que j'essaie à ma mesure d'honorer. La singularité de cette approche est en grande partie à l'origine de mon engouement pour les neurosciences et l'épileptologie. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et que je pourrai bénéficier longuement de vos conseils.

**Mme le Dr Catherine Tallon-Baudry.** La lecture de vos travaux fondateurs sur les activités oscillatoires exerce toujours une fascination sur moi. A plusieurs reprises au cours de ce travail, j'ai eu le sentiment vivace de suivre le chemin que vous avez ouvert. J'espère que les voies que nous avons suivies ne trahissent pas l'esprit initial de vos travaux mais mènent à d'autres lieux inconnus ... Je suis très honoré que vous ayez accepté d'être rapporteur de ce travail et vous en remercie.

**Mr le Pr Christian Marendaz.** Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Le Master national de Neuropsychologie dont vous dirigez la branche grenobloise m'a initié aux plaisirs de l'anatomie fonctionnelle cérébrale, et ils se sont logiquement poursuivis par ce travail. J'espère que l'approche cartographique que nous utilisons ne trahit pas les subtilités de la neuropsychologie clinique !

**Mr le Dr Emmanuel Procyk.** Au cours de mon travail de thèse, j'ai eu l'occasion de découvrir et de m'appuyer sur les travaux passionnants que tu mènes chez le singe. Je suis admiratif de la rigueur et de l'ampleur de ces études chez l'animal et espère que nous apportons des renseignements complémentaires chez l'Homme. Je suis honoré que tu acceptes de juger ce travail et j'espère que nous pourrons continuer à collaborer par la suite.



Je souhaite adresser tous mes remerciements :

**A Christelle, Lucas et Camille.** Vous êtes le soleil de mes nuits et me remplissez de bonheur ... Ma petite Camille, née dans cette tourmente, m'a donné le courage d'aller au bout de ce travail. Tes rires, Lucas, sont pour moi une source de vitalité. Cette thèse vous est dédiée.

**A mes parents et à mon frère.** Je vous dois tant que ces quelques mots ne suffiront pas. J'espère que ce travail vous rendra heureux.

**A ma belle famille.** Sans vous, cette thèse réalisée sous des chaleurs tropicales n'aurait jamais pu voir le jour à temps et je vous en remercie.

**A Olivier Bertrand.** : Tu m'as ouvert les portes de ton laboratoire et initié aux joies des oscillations. Merci à nouveau pour tout !

**A Romain Bouet.** Tu as connu avant moi les joies de la fin de thèse et largement contribué à ce travail. Je t'en remercie.

**A tous les chercheurs de l'Unité 821,** avec qui les échanges au quotidien sont fructueux et la bonne humeur au rendez-vous.

**Au Pr Philippe Ryvlin, au Dr Jean Isnard et au Dr Catherine Fischer,** qui ont rendu ce travail possible.

**A tous les patients** qui ont gentiment participé à ces études. Mon souhait est que ce travail puisse un jour leur être utile.

**A Christine, Hélène et Sylvie,** qui ont toujours facilité les enregistrements et apporté leur enthousiasme malgré les innombrables "plantages" que nous avons traversés !

**A Albert Camus, John Coltrane et Paul Klee.**

---

**RESUME : Activités oscillatoires haute fréquence et fonctions exécutives chez l'Homme**

Les bases neuronales des fonctions exécutives chez l'homme sont encore peu connues. Des données récentes chez l'animal et chez l'homme suggèrent que l'activité haute fréquence électroencéphalographiques (EEG), dite activité gamma, est impliquée dans des processus cognitifs variés. Nous avons cartographié l'activité gamma corticale chez l'homme lors de deux processus exécutifs, l'attention sélective et l'évaluation des conséquences des actions. Les enregistrements ont été réalisés chez des patients épileptiques bénéficiant d'un enregistrement EEG invasif pré-chirurgical, permettant une mesure de l'activité cérébrale avec une haute résolution temporelle et spatiale. Les résultats montrent que l'attention sélective et l'évaluation des conséquences des actions se traduisent par des amplifications transitoires de l'activité gamma au sein de larges réseaux corticaux. En outre, ces deux processus peuvent également donner lieu à des suppressions focales de l'activité gamma. Ainsi, les modulations temporellement organisées de l'activité gamma corticale pourraient constituer des marqueurs robustes des fonctions exécutives chez l'homme permettant la réalisation de comportements adaptatifs.

---

**ABSTRACT : High-frequency EEG activity and executive functions in human**

The neural bases of human executive functions remain largely unknown. Recent data in animals and humans suggest that high frequency EEG activity, the so-called gamma-band activity, is generated during several cognitive processes. We investigated cortical gamma-band activity modulations in human during two executive processes, selective attention and performance monitoring. Recordings were performed in epileptic patients undergoing intracranial EEG during pre-surgical evaluation, providing measures with high spatial and temporal resolution. The results show that selective attention and performance monitoring generate transient gamma band responses across large cortical networks. Moreover, those processes also trigger focal gamma band activity suppressions. Altogether, those results suggest that temporally organized gamma band modulations might be a robust neural correlate of human executive functions during goal-directed behaviour.

---

**DISCIPLINE : Neurosciences**

---

**MOTS-CLÉS**

Français : SEEG, oscillations gamma, potentiels évoqués, épilepsie, fonctions exécutives  
Anglais : SEEG, gamma oscillations, ERP, epilepsy, executive functions

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE :**

Inserm U821, Dynamique Cérébrale et Cognition  
Centre Hospitalier du Vinatier, Bât 452, 95 Bd Pinel, 69500 BRON

# Table des matières

<b>Préambule</b>	<b>1</b>
------------------	----------

<b>Partie I Introduction</b>	<b>3</b>
------------------------------	----------

## **Chapitre 1**

### **Oscillations gamma : aperçu historique et bases neuronales**

1.1 EEG et cognition : un lien étroit . . . . .	4
1.2 Aperçu historique : Le rythme gamma . . . . .	6
1.3 Les rythmes gamma : un marqueur de l'éveil cortical ? . . . . .	6
1.4 Bases cellulaires des rythmes de haute fréquence liés à l'éveil cortical . . . . .	8
1.4.1 Propriétés oscillatoires des neurones isolés . . . . .	8
1.4.2 Propriétés oscillatoires au sein des réseaux de neurones . . . . .	12
1.4.3 Oscillations gamma et thalamus . . . . .	20

## **Chapitre 2**

### **Corrélat fonctionnels des oscillations gamma : exemple du système visuel**

2.1 Le problème du liage perceptif dans le système visuel . . . . .	26
2.1.1 Codage cortical hiérarchique . . . . .	27
2.1.2 Codage cortical temporel . . . . .	29
2.1.3 Le modèle de la communication neuronale par cohérence . . . . .	33
2.2 Le rôle des oscillations et synchronies dans les traitements top down : études chez l'animal . . . . .	36
2.2.1 Modèles des traitements top-down . . . . .	37
2.2.2 Corrélat neuronaux des traitements top-down . . . . .	38
2.2.3 Oscillations et synchronies dans les traitements top down : études chez l'homme . . . . .	48

---

**Chapitre 3****Activités haute fréquence et EEG intracérébral chez l'homme**

3.1	EEG intracérébral chez l'homme : contexte des enregistrements . . . . .	55
3.2	Activités spontanées haute fréquence en EEG intracérébral chez l'homme . .	56
3.3	Activités haute fréquence en EEG intracérébral chez l'homme et processus cognitifs . . . . .	56
3.3.1	Intégration visuelle, mémoire de travail et activités haute fréquence .	57
3.3.2	Processus mnésiques à long terme et activités haute fréquence . . . .	59
3.3.3	Langage et activités haute fréquence intracrâniennes . . . . .	61
3.3.4	Planification motrice et activités haute fréquence intracrâniennes . . .	62
3.3.5	Signification physiologique des oscillations haute fréquence intracrâ- niennes . . . . .	63

**Chapitre 4****Fonctions exécutives et contrôle cognitif : Principes généraux**

4.1	Notions générales sur le contrôle cognitif et l'attention . . . . .	68
4.1.1	Un exemple : la tâche de Stroop . . . . .	68
4.1.2	Cortex préfrontal et modèle du contrôle cognitif . . . . .	70
4.2	Mécanismes neuronaux de l'attention visuelle sélective . . . . .	73
4.2.1	Effets de l'attention spatiale : facilitation et sélection . . . . .	73
4.2.2	Effets de l'attention spatiale : suppression des réponses . . . . .	77
4.2.3	Effets de l'attention spatiale : augmentation de l'activité basale . . . .	78
4.2.4	Effets de l'attention spatiale à travers le système visuel . . . . .	79
4.2.5	Effets de l'attention portée sur les attributs ou des objets entiers . . .	80
4.2.6	Sources neuronales des signaux top-down lors de l'attention visuelle	82
4.2.7	Sélection attentionnelle et fonctions cognitives connexes . . . . .	87
4.3	Contrôle cognitif et évaluation de performance . . . . .	87
4.3.1	Le concept d'évaluation de performance . . . . .	87
4.3.2	Rôle du mur frontal médian dans les processus d'évaluation de pe- formance . . . . .	88
4.3.3	Evaluation des conséquences des actions échouées . . . . .	88
4.3.4	Evaluation des erreurs produites dans une tâche . . . . .	89
4.3.5	Conflit cognitif et activation du cortex frontal mésial . . . . .	92
4.3.6	Rôle du cortex frontal mésial dans l'adaptation des comportements .	92
4.3.7	Cortex frontal dorso-latéral et évaluation de performance . . . . .	95
4.3.8	Cortex orbito-frontal et évaluation de performance . . . . .	97

4.3.9	Insula et évaluation de performance . . . . .	100
4.3.10	Structures sous-corticales et évaluation de performance . . . . .	101

**Chapitre 5**

**Abord expérimental des travaux présentés**

5.1	Enregistrements EEG intracérébraux chez l'homme . . . . .	103
5.1.1	Contexte des enregistrements EEG intracérébraux . . . . .	103
5.1.2	Méthodes d'enregistrement de l'EEG profond . . . . .	104
5.1.3	Intérêts et limites de la méthode pour l'étude de phénomènes cognitifs	104
5.2	Analyse des modulations spectrales induites par les processus cognitifs . . .	105
5.2.1	Représentations temps-fréquence du signal . . . . .	105
5.2.2	Comparaisons statistiques . . . . .	108

**Partie II Expérimentations 109**

**Chapitre 1**

**Expérience 1 : Effets de l'attention sur la lecture de mots**

1.1	Résumé de l'étude . . . . .	111
1.2	Discussion complémentaire . . . . .	113

**Chapitre 2**

**Expérience 2 : Processus d'évaluation des actions**

2.1	Résumé de l'étude . . . . .	131
2.2	Discussion complémentaire . . . . .	132

**Chapitre 3**

**Expérience 3 : Interactions entre processus émotionnels et évaluation de performance au sein du cortex orbito-frontal**

3.1	Résumé de l'étude . . . . .	167
3.2	Discussion complémentaire . . . . .	168

**Chapitre 4**

**Expérience 4 : Suppressions gamma lors de processus exécutifs**

4.1	Résumé de l'étude . . . . .	190
4.2	Discussion complémentaire . . . . .	191

---

<b>Partie III</b>	<b>Discussion générale</b>	<b>203</b>
<b>Partie IV</b>	<b>Conclusions</b>	<b>217</b>
<b>Bibliographie</b>		<b>219</b>
<b>Annexes</b>		<b>251</b>

# Préambule

OÙ SE DIRIGE "L'HOMME QUI MARCHE" DE GIACOMETTI ? Cet étrange personnage symbolise, à lui seul, la nature même du XX<sup>e</sup> siècle ; il en dit toute la difficulté d'être et la solitude du millénaire finissant, mais il exprime aussi la dignité de l'homme, face à lui-même, en marche vers un nouveau destin, debout, face à l'espoir.



FIG. (1) – *L'Homme qui Marche*  
Alberto Giacometti 1960.

Ainsi, cette oeuvre ambiguë illustre majestueusement l'une des caractéristiques essentielles de l'être Humain, la faculté à diriger volontairement son comportement vers des objectifs. En psychologie cognitive, la planification, la réalisation et l'adaptation de ces comportements contrôlés sont communément regroupées sous le vocable de fonctions exécutives. Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à mettre en évidence les bases neurales de certains aspects des fonctions exécutives, à savoir l'effet de l'attention sur la lecture de mots et l'évaluation des conséquences des actions entreprises. Si ces deux activités mentales sont bien distinctes, elles ont pour point commun de nécessiter un traitement contrôlé du sujet pour réaliser un comportement adapté.

Notre approche nous a amené à utiliser des marqueurs neurophysiologiques de l'activité cérébrale développée au cours de ces processus. Il s'agissait de mesures électrophysiologiques évaluant l'activité rythmique de haute fréquence (dite activité gamma) générée par certaines populations neuronales lors de la cognition. De nombreuses études, conduites à la fois chez l'animal et chez l'homme, ont montré que les traitements sensori-moteurs induisent l'apparition de synchronisations oscillatoires gamma locales ou à longue distance ; nous avons testé l'hypothèse qu'elles pourraient constituer un marqueur robuste de processus exécutifs chez l'homme, impliquant en particulier des territoires corticaux frontaux.

---

Dans ce manuscrit, nous rappellerons dans une première partie les données bibliographiques sur le sujet. Ce rappel sera centré sur les sources physiologiques connues de l'activité gamma, ainsi que sur les fonctions dans lesquelles elle est impliquée. Nous prendrons l'exemple du système visuel qui est le plus étudié. Nous rappellerons également les bases neurobiologiques connues des fonctions exécutives visées. Dans une seconde partie, nous présenterons les travaux de recherche effectués. La troisième partie sera dévolue à une discussion générale sur l'apport de nos études et les perspectives envisagées. En annexe, un travail expérimental publié est fourni mais ne sera pas décrit plus précisément, s'écartant de la thématique générale de cette thèse.



**Première partie**

**Introduction**

# Chapitre 1

## Oscillations gamma : aperçu historique et bases neuronales

### 1.1 EEG et cognition : un lien étroit

**T**OUT COMMENÇA PAR UN RÊVE. Un jeune officier de l'armée de Prusse reçut une lettre de sa soeur. Dans celle-ci, elle racontait avoir rêvé que son frère bien aimé était tombé de son cheval et s'était cassé la jambe. De fait, le jeune officier était effectivement tombé de cheval peu de temps auparavant. Le jeune officier, le Docteur Hans Berger, qui était déjà un chercheur établi travaillant sur la circulation cérébrale à l'Université de Jena en Allemagne, pensa qu'une telle coïncidence était le signe direct de l'existence d'une communication entre les cerveaux, autrement dénommée télépathie (Gloor, 1969).

Après être retourné à Jena libéré de ses charges militaires, Berger fut promu à la chaire du Département de Neurologie et de Psychiatrie en 1919 et dévoua sa carrière à l'étude de l'activité électrique cérébrale. Berger fit l'hypothèse que les forces électromagnétiques générées par le cerveau humain pourraient constituer les ondes vectrices de la télépathie. La plupart de ses recherches ont été menés sur lui même, son fils Klaus, et ses patients (Gloor, 1969). Il initia une série de travaux lui permettant d'exclure la possibilité que les changements de voltage mesurés par son galvanomètre puissent être liés à des variations de la pression artérielle. Après cinq années de recherche, il conclut que l'activité électrique la plus importante était enregistrée en regard de la partie occipitale du cuir chevelu lorsqu'un sujet a les yeux fermés. Dans son célèbre papier de 1929, il écrivit : "The electroencephalogram represents a continuous curve with continuous oscillations in which...one can distinguish larger first order waves with an average duration of 90 milliseconds and smaller second order waves of an average duration of 35 milliseconds. The larger deflections measure at most 150 to 200 microvolts..." (Berger, 1929).

Berger appela ce rythme de large amplitude ayant une rythmicité d'environ 10 cycles/s, et qui était induit par la fermeture des yeux chez le sujet éveillé, au repos, le rythme "alpha" car il constituait le premier rythme qu'il avait observé (illustré sur la figure 1.1.1). Il dénomma par

la suite les ondes de plus petite amplitude, présentes quand les yeux étaient ouverts, rythme "beta". Dans sa première communication sur l'EEG humain, il introduisit le sujet de son chapitre par une question : "Will it be possible to demonstrate intellectual processes by means of the EEG?". Et il donna une réponse positive dans la même publication en montrant le blocage du rythme alpha durant différents processus mentaux (Gloor, 1969). Paradoxalement, les enregistrements de Berger prouvèrent définitivement que ces ondes ne pouvaient pas être détectées par un autre sujet et contredisaient donc son hypothèse de travail princeps. Néanmoins, cette découverte cruciale allait créer une méthode clinique et scientifique robuste pour étudier les changements rapides de l'activité cérébrale.

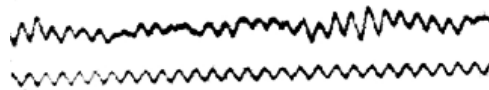


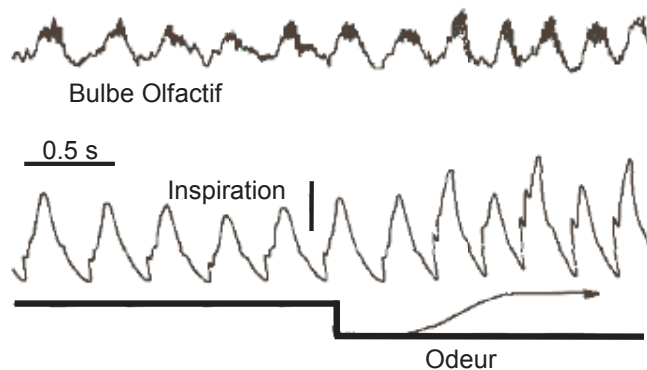
FIG. (1.1.1) – Rythme alpha chez l'homme : oscillation à 10 Hz au repos les yeux fermés. Hans Berger, 1929

Cette courte parenthèse historique rappelle la précocité de la découverte des liens étroits unissant l'activité électrique cérébrale identifiée par l'électroencéphalogramme et sa réactivité dans certaines circonstances. Elle rappelle également la nature rythmique de l'activité électrique cérébrale basale, dont l'analyse apporte des renseignements sur la physiologie cérébrale.

Depuis les découvertes séminales de Hans Berger, des activités oscillatoires ont été documentées dans le cerveau de nombreuses espèces mammifères et dans des gammes fréquentielles très larges recouvrant des oscillations très lentes ayant des périodes de plusieurs minutes jusqu'à des oscillations très rapides atteignant 600 Hz (Buzsaki et Draguhn, 2004). De façon surprenante, une taxonomie fonctionnelle de ces rythmes cérébraux n'est apparue que tardivement. La première classification, introduite par les experts de la Fédération Internationale des Sociétés pour l'Electroencéphalographie et la Neurophysiologie Clinique en 1974, a été motivée par des considérations cliniques pragmatiques. Suivant la tradition de Berger, les rythmes cérébraux découverts depuis lors ont été dénommés avec des lettres grecques, et les limites entre les différentes bandes de fréquence ont été dessinées arbitrairement ( $\delta$  0.5-4 Hz ;  $\theta$  4-8 Hz ;  $\alpha$  8-12 Hz ;  $\beta$  12-30 Hz ;  $\gamma$  >30 Hz). Les frontières entre ces différents rythmes ont été établies par nécessité, puisque les mécanismes et l'indépendance de ces différents patterns oscillatoires étaient largement inconnus à cette date. La gamma fréquentielle étudiée était par ailleurs confinée aux possibilités offertes par la technologie d'enregistrement EEG. En effet, les dispositifs d'enregistrement les plus répandus utilisaient des stylos limitant l'enregistrement d'activités rapides. Bien que la classification internationale conserve une importance pratique, elle regroupe potentiellement des activités ayant des significations fonctionnelles différentes suivant les structures cérébrales et les espèces concernées.

## 1.2 Aperçu historique : Le rythme gamma

Alors que la classification des rythmes EEG n'a inclus que tardivement les rythmes de la bande gamma, ceux-ci avaient été décrits antérieurement. En effet, Lord Adrian en 1942, avait rapporté que l'application de substances odorantes sur la muqueuse olfactive donnait naissance à un train d'oscillations sinusoïdales pendant toute la durée du stimulus (Adrian, 1942). Cette "activité induite" était généralement comprise entre 30 et 60 Hz. Plus tard, Lavin et Hernandez-Peon montrèrent que cette activité autour de 40 Hz pouvait être provoquée par une large gamme de stimuli non odorants (Lavin *et al.*, 1959; Hernandez-Peon *et al.*, 1960). Durant une seconde période s'étalant de 1960 à 1980 environ, ces activités induites à 40 Hz étaient encore obscures pour de nombreux neurophysiologistes et peu étudiées hormis par quelques exceptions notables : Freeman avait montré que cette activité à 40 Hz était une propriété basique du fonctionnement cérébral (Freeman et Schneider, 1982). En particulier, il avait montré que l'EEG du bulbe olfactif et du cortex chez le lapin ou le chat éveillé présentaient des patterns temporels caractéristiques consistant en des bouffées oscillatoires de 40 à 80 Hz, superposées à une variation plus lente de potentiels synchronisée au rythme inspiratoire (Freeman, 1978). Un exemple est montré sur la figure 1.1.2.



**FIG. (1.1.2) – Activités oscillatoires des neurones du bulbe olfactif chez le chat.**

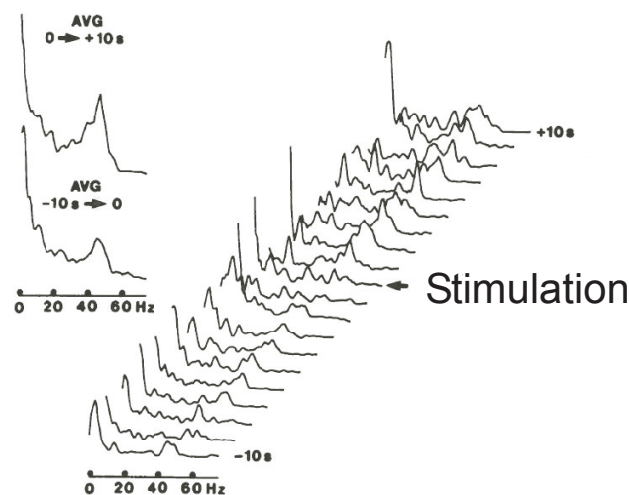
*Activités rythmiques de 40 à 80 Hz des neurones du bulbe olfactif (haut) au repos et lors d'inhalation d'odeurs, synchronisées avec le rythme respiratoire (bas).*

## 1.3 Les rythmes gamma : un marqueur de l'éveil cortical ?

Les bases neurophysiologiques de l'activation EEG dans les circonstances d'éveil ont commencées à être comprises depuis les travaux pionniers de Moruzzi et Magoun (Moruzzi et Magoun, 1949). Ces chercheurs ont stimulé différents noyaux de la formation réticulée chez le chat en anesthésie profonde et ont ainsi induit une transformation des rythmes EEG de grande amplitude et basse fréquence vers des rythmes de fréquence rapide et de faible amplitude, proches de ceux observés durant l'éveil naturel. L'effet cortical était supposé être en partie relayé par

les systèmes de projection thalamiques diffus. Bien que ces rythmes EEG aient été induits par la stimulation de nombreux noyaux du tronc cérébral entre le bulbe et le mésencéphale ('systèmes non spécifiques d'éveil'), le site le plus efficace était situé dans la partie rostrale de la formation réticulée. Depuis lors, il a été montré que l'effet de la stimulation de la partie rostrale de la formation réticulée est lié à une connexion synaptique avec des neurones thalamiques à projection corticale diffuse (Steriade *et al.*, 1991). Un exemple de ces réponses est montré sur la figure 1.1.3. La réponse "activatrice" de Moruzzi et Magoun était en fait caractérisée par une suppression des fuseaux de sommeil et des rythmes lents. Les mécanismes cellulaires de ces suppressions ont été décrits récemment, et impliquent entre autre une modulation de la polarisation des cellules réticulaires thalamiques provoquée par la stimulation des neurones cholinergiques du tronc cérébral (McCormick et Prince, 1986). A l'époque de Moruzzi et Magoun, "l'activation" était donc considérée comme consécutive à des événements négatifs (suppression des ondes lentes synchronisées de l'EEG), mais aucun signe réel d'activation n'était observé, leurs résultats montrant avant tout un aplatissement de l'EEG provoqué par la stimulation des noyaux réticulaires.

En fait, des arguments en faveur d'une augmentation de l'excitabilité n'ont été mis en évidence qu'une décennie plus tard. Il a ainsi été montré que les potentiels de champ proche évoqués par stimulation de fibres préthalamiques étaient d'amplitude augmentée durant la stimulation de la formation réticulée (Dumont et Dell, 1960).



**FIG. (1.1.3) – Potentiation des activités corticales à 40 Hz par la stimulation des noyaux cholinergiques méso-pontins chez le chat anesthésié.**

L'électrode corticale est insérée au niveau du gyrus suprasylvien. (partie gauche) : spectre EEG moyen durant les 10 s précédant le début de la stimulation et dans les 10 s suivant la stimulation. (partie droite) : l'évolution du spectre EEG cortical est représentée dans les 10 secondes qui précèdent la stimulation puis dans les 10 secondes qui suivent l'initiation de la stimulation. La stimulation des noyaux du tronc cérébral amplifie nettement l'activité corticale à 40 Hz.

D'autre part, l'amplitude des potentiels évoqués par stimulation lumineuse recueillis au niveau du corps genouillé latéral était augmentée durant la stimulation des noyaux réticulaires (Steriade, 1970). Ainsi, la notion d'activation induite par stimulation de la formation réticulée était soulignée par des données montrant une excitabilité synaptique accrue, à la fois dans les noyaux thalamiques et au niveau de leur projection corticale.

La première démonstration que les réponses EEG à la stimulation réticulaire ne consistaient pas seulement en un blocage des ondes lentes et des fuseaux de sommeil, mais aussi en l'apparition de rythmes rapides marquant l'éveil appartient à Bremer et à ses collègues (Bremer et Stoupe, 1959). Ils rapportèrent ainsi que la stimulation induit non seulement un aplatissement de l'EEG mais aussi une augmentation de l'amplitude de rythmes cérébraux spontanés et une accélération vers des rythmes à 40-45 Hz ("accélération synchronisatrice") sur l'EEG cortical dans la célèbre préparation *encéphale isolé*.

Depuis lors, de nombreuses études dans des régions corticales variées, ont rapporté la présence de rythmes de 20 à 40 Hz, durant des conditions de vigilance augmentée. Par exemple, des rythmes de haute fréquence ont été observés au niveau des régions occipitales lorsqu'un chien est attentif à un stimulus visuel (Lopes da Silva *et al.*, 1970), chez le singe durant une tâche de précision nécessitant une réponse conditionnée à un stimulus visuel (Freeman et van Dijk, 1987) ou durant des tâches nécessitant des mouvements fins et une attention soutenue (Murthy et Fetz, 1992), et enfin chez l'homme durant l'éveil soutenu nécessaire à la réalisation de tâches complexes (Sheer et Grandstaff, 1970).

Ces quelques exemples désormais historiques suggèrent que ces rythmes de haute fréquence, décrits dans des espèces différentes et des tâches sensori-motrices variées, pourraient constituer un bon marqueur de "l'éveil cortical" au sens large, indépendamment de la tâche spécifique à réaliser.

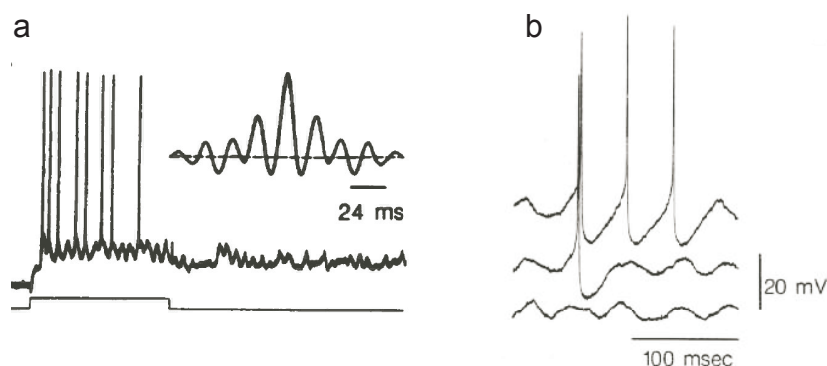
## 1.4 Bases cellulaires des rythmes de haute fréquence liés à l'éveil cortical

Théoriquement, la genèse d'activités rythmiques de haute fréquence pourrait être liée soit à des propriétés neuronales intrinsèques soit à la coopération de neurones distincts n'ayant pas individuellement de propriétés oscillatoires intrinsèques, ces deux mécanismes pouvant coexister. En fait, des arguments expérimentaux in-vivo et in-vitro plaident en faveur de ces deux hypothèses que nous allons détailler.

### 1.4.1 Propriétés oscillatoires des neurones isolés

Avant les années 1980, il était admis que les fonctions essentielles d'un neurone sont de collecter de l'information sur ses entrées (*fonction d'intégration*), de décider quelle est la quantité

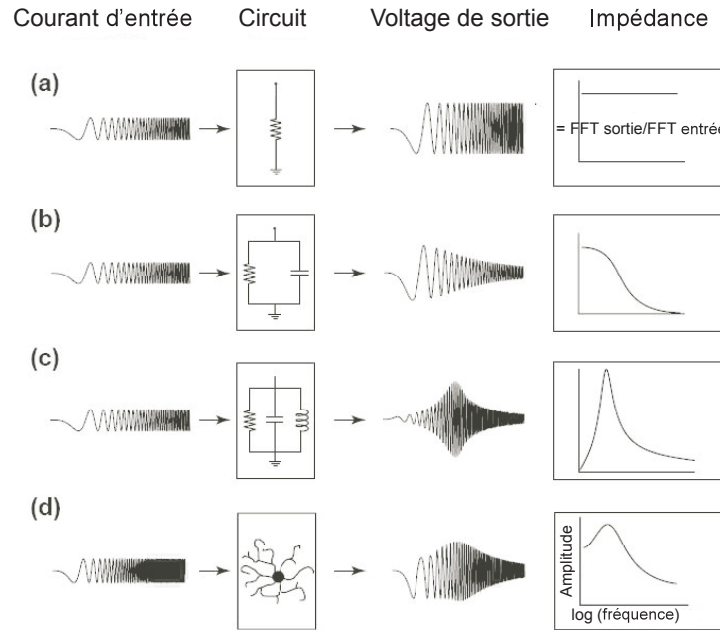
suffisante d'information (*seuillage*), et de transmettre cette information sous la forme de potentiels d'action (*décharge*) aux autres neurones qui lui sont connectés. Les neurones étaient donc considérés comme largement silencieux à moins d'être excités par une entrée sensorielle. En conséquence, l'activité intrinsèque et spontanée des neurones était considérée comme une propriété de neurones "primitifs" des invertébrés ou de neurones centraux particuliers générateurs de patterns (comme pour la respiration, la marche ...). Cette perspective a été fortement remise en question par les travaux de Llinàs et ses collaborateurs. Ces auteurs ont ainsi montré que des rythmes à 40 Hz peuvent être générés par les propriétés membranaires intrinsèques de neurones épineux éparses enregistrés in-vitro dans la couche 4 du cortex frontal chez le cochon d'Inde (Llinàs *et al.*, 1991). La conclusion simple de ces auteurs était donc que ces neurones font beaucoup plus qu'intégrer passivement l'information et jouent un rôle actif, y compris à l'état basal, dans la transmission de l'information. Il a ainsi été montré que ces neurones génèrent des activités oscillatoires à haute fréquence (35-45 Hz) lors de la dépolarisation de leur potentiel membranaire et que ces oscillations sont liées à un courant sodique voltage-dépendant (figure 1.1.4).



**FIG. (1.1.4) – Activités oscillatoires de neurones unitaires du cortex frontal du cochon d'Inde**  
 Enregistrement intracellulaire lors de différents niveaux de dépolarisation. (a) : Tracé EEG montrant l'activité oscillatoire à 42 Hz associée à la genèse de potentiels d'action lors de la dépolarisation de la cellule. (b) : Relations entre oscillations gamma et potentiels d'action en fonction du niveau de dépolarisation (potentiel de membrane respectivement à 3, 5 et 7 mV du potentiel de repos membranaire du bas vers le haut)

Ces découvertes ont induit un changement important de mentalité concernant les capacités des neurones individuels. Ainsi, le neurone est maintenant considéré comme une pièce dynamique d'une machinerie ayant des capacités de traitement importantes. Ce changement conceptuel peut être largement attribué à la découverte de dizaine de canaux dans la membrane cellulaire, qui permettent des mouvements ioniques transmembranaires. Ces canaux ont des cinétiques d'activation temporelle très différentes et ces dynamiques complexes déterminent la manière dont un neurone répond à une entrée. Ces conductances voltage-, ligand-, ion- et second messenger- dépendantes dotent les neurones d'un large répertoire de réponses électriques,

incluant des activités oscillatoires résonantes à de multiples fréquences. La fréquence naturelle de réponse d'un neurone à une entrée est le fruit du jeu de deux types de forces opposées : la capacitance passive de la membrane neuronale est principalement responsable d'une propriété de filtre passe-bas tandis que les courants sodiques voltage-dépendants, dont le seuil d'activation est proche du potentiel de repos de la membrane agit comme un filtre passe-haut (figure 1.1.5). L'influence respective de ces deux types de filtrage (voltage-dépendante et dépendante du temps) peut être exploitée pour construire des résonateurs biologiques variés (Hutcheon et Yarom, 2000).



**FIG. (1.1.5) – Propriétés résonantes des neurones**

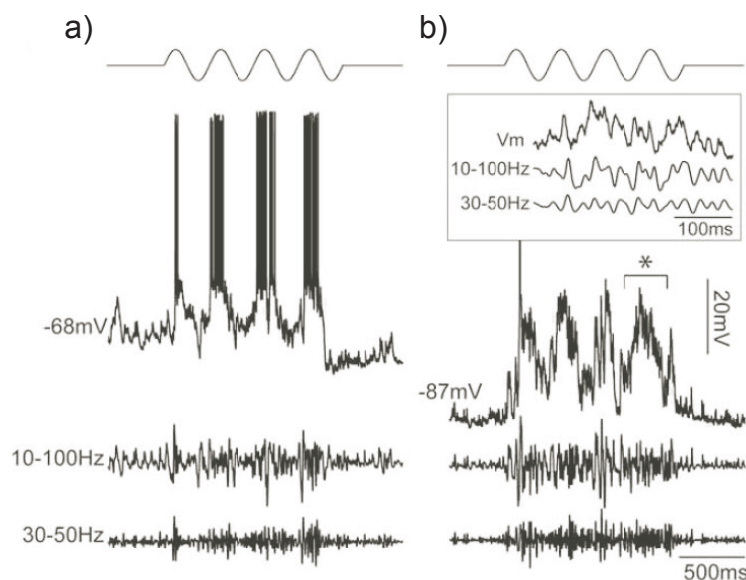
*Les propriétés résonantes des neurones expliquent qu'ils répondent plus efficacement aux entrées ayant certaines fréquences comme celles des oscillations cérébrales. La résonance est une propriété de l'impédance, définie comme une résistance dépendante de la fréquence. Le changement d'impédance peut être déterminée en testant le circuit avec un courant d'entrée ayant une fréquence variable mais d'amplitude constante (colonne de gauche) et en observant le voltage observé (troisième colonne). Certains neurones (comme les neurones pyramidaux hippocampiques) se comportent plutôt comme des filtres passe-bas, tandis que d'autres (comme les interneurones) se comportent plutôt comme des filtres passe-haut ou comme des filtres plus sélectifs.*

Ces caractéristiques liée à la résonance permettent aux neurones de sélectionner leurs entrées en fonction de leurs caractéristiques fréquentielles. La gamme de réponse des neurones corticaux est donc large et dépendante des conductances qui sont exprimées le long de la membrane somato-dendritique. Les canaux potassiques sont particulièrement importants dans ce contexte en fixant l'excitabilité corticale globale via un contrôle de l'intervalle inter-spike (D'Angelo *et al.*, 2001). Or ces canaux potassiques sont très divers, et sont régulés par de nombreux neuromodulateurs et signaux cellulaires. Ces propriétés expliquent en partie que les interneurones



corticaux GABA-ergiques répondent préférentiellement avec une haute précision temporelle pour des entrées dans la bande gamma tandis que les cellules pyramidales répondent de façon plus stable à des entrées dans des fréquences plus faibles (Hutcheon et Yarom, 2000; Izhikevich *et al.*, 2003; Markram *et al.*, 2004).

La majorité des études a concerné la genèse de rythmes oscillatoires à partir de neurones hippocampiques. Certaines études néanmoins suggèrent que certains types de neurones particuliers seraient capables de générer des rythmes rapides de façon assez spécifique au néocortex cérébral. En particulier, le groupe de cellules appelé "chattering cells" serait capable de générer des bouffées de potentiels d'action à haute fréquence (350-700 Hz) avec une fréquence de récurrence de 30 à 50 Hz en réponse à l'injection de courants dépolarisants. Ces cellules ont été décrites dans les couches 2 et 3 du cortex visuel primaire (Gray et McCormick, 1996), et dans les couches 2,3,5 et 6 du cortex sensori-moteur et associatif (Steriade *et al.*, 1998). Certains résultats récents suggèrent néanmoins que les oscillations enregistrées dans ces cellules particulières pourraient être dues avant tout aux entrées dans le réseau, plutôt qu'aux propriétés intrinsèques de ces cellules (Cardin *et al.*, 2005). Un exemple est montré dans la figure 1.1.6.



**FIG. (1.1.6) – Activités oscillatoires des cellules néocorticales *in-vivo* et dépendance de ces oscillations des entrées synaptiques**

La figure illustre un enregistrement intracellulaire d'une cellule de type FRB (fast rhythmic bursting) du cortex visuel primaire (aire 17) chez le chat anesthésié. Cette cellule est stimulée avec des stimuli sinusoïdaux en mouvement à un contraste de 64 %, au potentiel de repos de la membrane  $V_m$  (partie (a)) et lors d'une hyperpolarisation suffisante empêchant la survenue d'une réponse supra-limininaire (partie (b)). Les données sont également filtrées de 10 à 100 Hz et de 30 à 50 Hz. Un exemple de cette activité oscillatoire infralimininaire est montrée dans la zone encadrée. Cette étude illustre la préservation des réponses oscillatoires gamma malgré l'hyperpolarisation des cellules et donc la dépendance des oscillations des entrées synaptiques de la cellule.

Les "chattering cells" ont des connexions axonales profuses avec de nombreuses cibles post-synaptiques, ou avec d'autres cellules du même type (Gray et McCormick, 1996; Steriade *et al.*, 1998; Traub *et al.*, 2005b; Cunningham *et al.*, 2004). Chaque "chattering cell" pourrait recevoir des entrées synaptiques riches en activité gamma, qui pourraient être amplifiées par les propriétés intrinsèques de la cellule, contribuant ainsi en retour à l'activité globale du réseau. En fait, plusieurs arguments suggèrent que ces cellules sont nécessaires à la genèse d'oscillations gamma corticales. Par exemple, le blocage des décharges de ces cellules avec de la phénytoïne (un puissant bloqueur du Na<sup>+</sup>) élimine l'activité gamma induite par le kaïnate dans des coupes néocorticales (Cunningham *et al.*, 2004). Des modèles informatisés suggèrent que ces cellules participent à la genèse des oscillations gamma du fait de l'existence de jonctions gap axonales entre elles ou entre elles et d'autres cellules pyramidales du réseau (Cunningham *et al.*, 2004; Traub *et al.*, 2005b). De fait, le blocage des jonctions gap avec la carbenoxolone élimine l'énergie gamma dans les potentiels de champ proche (Traub *et al.*, 1996).

Néanmoins, si les études *in vitro* ont donc montré que certains neurones sont capables de décharger de façon rythmique isolément, l'enregistrement de neurones *in-vivo* dans un cerveau intact montre moins d'auto-rythmicité. En fait, plusieurs études ont montré que les réseaux neuronaux inhibent de façon forte le comportement par défaut de ces cellules (Cohen et Miles, 2000). Le comportement de décharge des neurones au sein des populations neuronales intactes est donc largement dépendant de mécanismes liés à l'organisation des réseaux de neurones.

## 1.4.2 Propriétés oscillatoires au sein des réseaux de neurones

### Les réseaux d'interneurones : une horloge distribuée ?

Nous avons vu que les oscillations gamma sont des activités intrinsèques du néocortex cérébral pouvant émerger dans des zones de tissu cérébral localisées. La genèse de ces activités est soumise à l'influence forte de réseaux d'interneurones inhibiteurs (Bartos *et al.*, 2007).

Quelle peut être le rôle pour le codage de l'information de ces neurones inhibiteurs ? Il a été montré que les réseaux contenant à la fois des éléments excitateurs et inhibiteurs peuvent s'auto-organiser et générer des propriétés électriques complexes (Shu *et al.*, 2003). En particulier, les réseaux inhibiteurs participent à la sélectivité des réponses neuronales, par le biais des phénomènes d'inhibition latérale, qui permettent de supprimer l'activité de neurones excitateurs voisins. Un schéma de ces réseaux d'interneurones est représenté sur la figure 1.1.7.

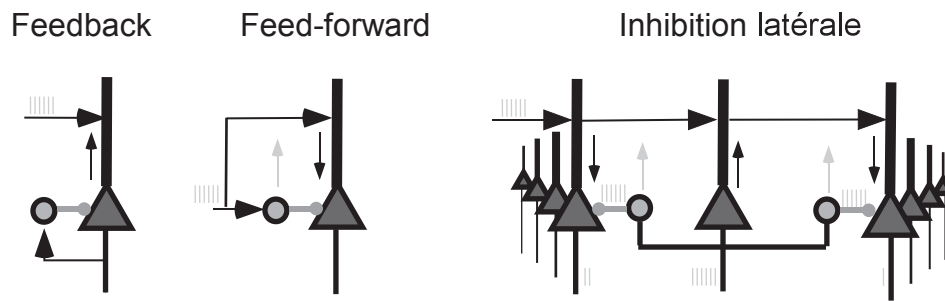


FIG. (1.1.7) – Rôle des interneurons dans le codage de l'information neuronale

Dans un circuit inhibiteur en feedback, la décharge des cellules principales est contrôlée par les interneurons inhibiteurs qui sont excités par des voies récurrentes stabilisant le système (partie gauche). Dans une configuration de type circuit inhibiteur feed-forward (milieu), l'augmentation du taux de décharge des interneurons, événement premier, provoque une diminution de l'activité des cellules principales et permet une meilleure précision temporelle de décharge. En effet, la dépolarisation des cellules principales, initiée par les influx excitateurs, est réduite par l'effet repolarisateur de l'inhibition feedforward, réduisant la fenêtre temporelle de probabilité de décharge. Enfin, l'inhibition latérale (droite), permet une ségrégation des neurones en supprimant l'activité des neurones voisins co-activés.

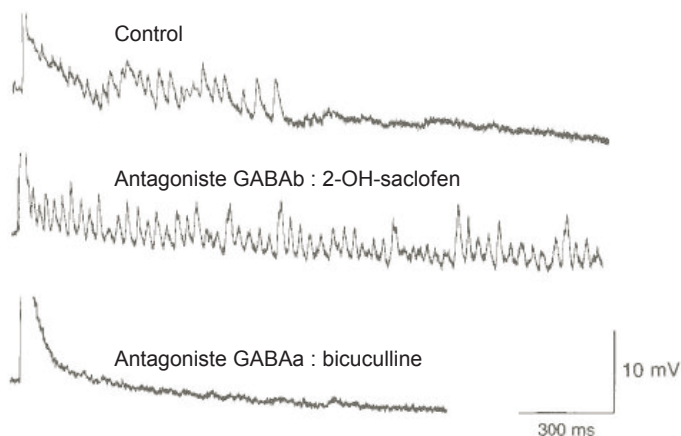
En d'autres termes, ces systèmes assurent la ségrégation spatio-temporelle des cellules principales impliquées dans une fonction déterminée. La complexité des réseaux neuronaux corticaux dépend de façon cruciale des interneurons inhibiteurs GABA-ergiques (Buzsaki et Chrobak, 1995). Il existe de nombreuses classes d'interneurons inhibiteurs GABA-ergiques dans les structures corticales ayant des besoins de calcul importants. La diversité des interneurons multiplie le répertoire fonctionnel des cellules principales s'appuyant sur ce câblage inhibiteur. Ceci est particulièrement vrai pour les oscillations gamma, et le récepteur GABA<sub>A</sub> joue un rôle fondamental dans ce processus (Mann et Paulsen, 2007).

Ainsi, le système des cellules principales ne peut pas générer seul des activités complexes. C'est le système des interneurons inhibiteurs, couplé au système des cellules principales, qui procure une *flexibilité* nécessaire aux calculs complexes liés à l'activité cérébrale. Il est nécessaire que les neurones puissent répondre de façon efficiente mais sélective aux entrées afférentes. Dans une cellule isolée, cet objectif peut être accompli en maintenant le potentiel membranaire de repos des cellules principales juste en dessous du seuil de décharge. Cette tâche est difficile à accomplir, car toute modification mineure de l'excitation ferait décharger la cellule du fait de la sensibilité du neurone au bruit. D'autre part, le maintien du potentiel dans une gamme étroite serait très demandeur en énergie pour le protéger des variations de température ambiante, de pH et des autres facteurs environnementaux. Si le potentiel de membrane est protégé du bruit par un potentiel de membrane plus négatif, la production de potentiel d'action demanderait une dépolarisation plus importante, qui serait elle aussi consommatrice d'énergie.

Une solution alternative est de faire varier le potentiel de membrane d'un état haut à un état bas. Le seul désavantage de cette solution est que la même entrée appliquée de façon répétée

aura des conséquences différentes à chaque fois, dépendant de mécanismes coordonnés d'ajustement du seuil. Il y aura donc des courtes périodes où le potentiel de membrane est amené juste en dessous du seuil, alternant avec des périodes où l'entrée reste sous le seuil en raison d'un état transitoirement hyperpolarisé des neurones. Néanmoins, cette solution est beaucoup moins coûteuse sur le plan énergétique. Ce travail consistant à faire varier le potentiel membranaire des cellules principales est sous la dépendance du système des interneurones, et il est à l'origine d'une oscillation.

La balance entre des forces opposées, comme l'excitation et l'inhibition, donne naissance à un comportement rythmique. Des comportements oscillatoires peuvent néanmoins aussi exister uniquement avec des neurones principaux couplés, comme c'est le cas lorsque des récepteurs GABA-ergiques sont bloqués pharmacologiquement. Ces phénomènes peuvent être observés lors de crises épileptiques par exemple, mais dans des conditions physiologiques, les oscillations dépendent surtout des interneurones. A l'inverse, pour qu'une activité oscillatoire en réponse à une excitation soit soutenue, une entrée excitatrice est nécessaire aux interneurones. Les interneurones n'oscillent pas isolément, mais un réseau d'interneurones ayant des connexions synaptiques est capable d'osciller. Le comportement rythmique des réseaux d'interneurones fait intervenir une balance cyclique entre l'inhibition imposée par les interneurones synchronisés et la levée de cette inhibition, elle aussi synchronisée. Tous les interneurones ne sont pas nécessaires à chaque phase du cycle, et l'oscillation peut être maintenue tant qu'une proportion suffisante d'interneurones décharge à chaque cycle. La fréquence de l'oscillation dépend de la durée moyenne de l'inhibition, qui est la constante de temps critique dans ce système d'interneurones. Si l'inhibition est établie grâce aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, la fréquence de l'oscillation va correspondre à la bande gamma 40-100 Hz. Une entrée dépolarisatrice forte comme un train de stimuli délivrés localement *in vitro* peut induire des oscillations dans un réseau d'interneurones (Whittington *et al.*, 1995). Un exemple est montré sur la figure 1.1.8. Des enregistrements directs des interneurones ont montré que la fréquence de l'oscillation au sein de la population n'est pas la fréquence moyenne de chacun des constituants. Ainsi, la régulation fréquentielle doit être cherchée ailleurs que dans la fréquence de décharge individuelle des neurones. Des approches modélisatrices mathématiques ont montré que la fréquence de l'oscillation du groupe dépend du décours temporel de la montée et de la descente de l'inhibition, c'est à dire de la période durant laquelle la population ne peut décharger. La variable critique identifiée est la constante de temps de descente du courant GABA-ergique. L'introduction d'une constante de temps coordonnée dans un large réseau, biaise inévitablement le système vers une périodicité. Comme la constante de temps de déclin des potentiels post-synaptiques inhibiteurs liés aux récepteurs GABA<sub>A</sub> à action rapide est de 10 à 25 ms, la fréquence de l'oscillation varie de 40 à 100 cycles/s.



**FIG. (1.1.8) – Rôle des récepteurs GABA<sub>A</sub> dans la genèse des oscillations haute fréquence au sein des réseaux d'interneurones**

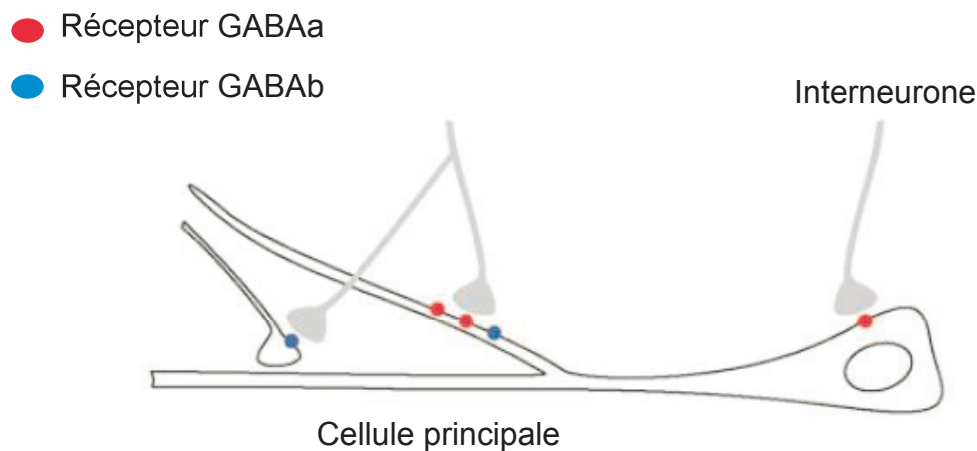
*Oscillations gamma induites par stimulation téτανique via des récepteurs glutamatergiques dans la couche CA1 hippocampique in-vitro chez le rat. Les oscillations gamma sont abolies par application d'un inhibiteur GABA<sub>A</sub>, la bicuculline.*

Une prolongation pharmacologique ou un raccourcissement de la constante de temps de l'inhibition rapide peut augmenter ou diminuer la fréquence de l'oscillation gamma (Whittington *et al.*, 1995; Traub *et al.*, 2005a). Un autre mécanisme pouvant faciliter la synchronisation entre des groupes d'interneurones locaux est la présence de jonctions électriques de type gap (Connors et Long, 2004). Celles-ci consistent en des jonctions à faible résistance qui provoquent un couplage fort entre des interneurones voisins.

Comme des interneurones connectés par des récepteurs GABA<sub>A</sub> sont trouvés de façon ubiquitaire dans le cerveau, il n'est pas surprenant d'observer des oscillations gamma dans presque toutes les structures. Dans ce système "d'horloges gamma", aucun neurone à lui seul n'est responsable de l'initiation ou du maintien de l'oscillation, bien que chacun apporte une contribution au rythme lorsqu'il décharge (Buzsaki *et al.*, 2004). La responsabilité est donc distribuée, et le résultat dépend de la coopération globale des constituants du réseau ! Dès qu'un pattern collectif émerge, il contraint le timing des potentiels d'action de chaque cellule individuelle en raison de l'inhibition collective générée (Buzsaki *et al.*, 2004). Ce cycle est également imposé aux neurones principaux du système, qui voient leur probabilité de décharge modulée par les influences inhibitrices alternatives provenant des interneurones.

### Activités oscillatoires gamma dans des systèmes mixtes de cellules principales et d'interneurones

Bien que les oscillations gamma dans des réseaux d'interneurones aident à comprendre les principes essentiels de la genèse des oscillations, des réseaux d'interneurones isolés n'existent pas dans des cerveaux réels. Dans le cortex intact, les interneurones sont enchevêtrés dans des réseaux excitateurs à large échelle, et à la fois les cellules principales et les interneurones ont une activité biaisée par les oscillations. Il a été montré une certaine influence des potentiels excitateurs sur cette activité, néanmoins la contribution des potentiels post-synaptiques inhibiteurs est plus critique pour les activités gamma extracellulaires que la contribution des activités excitatrices (Mann *et al.*, 2005; Csicsvari *et al.*, 2003).



**FIG. (1.1.9) – Répartition spatiale des synapses GABAergiques**

*L'inhibition présynaptique dépend des récepteurs GABAb, tandis que l'inhibition post-synaptique dendritique dépend des récepteurs GABAa et GABAb. Au contraire, l'inhibition vers les sites péri-somatiques est sous la dépendance exclusive des récepteurs GABAa.*

A l'échelle de la population, ceci est bien montré par les courants gamma plus importants près des couches somatiques, où la plupart des terminaisons inhibitrices sont concentrées (figure 1.1.9). Des études *in vivo* et *in vitro* ont ainsi montré que la partie la plus importante de l'énergie intra- et extra-cellulaire gamma est apportée par les cellules en panier à décharge rapide et en chandelier (Mann *et al.*, 2005; Csicsvari *et al.*, 2003). Les interneurones qui déchargent de façon synchronisée s'inhibent mutuellement et inhibent les cellules pyramidales avec un même timing, leur permettant de décharger plus facilement lors de la décroissance de l'inhibition. D'un autre côté, si quelques cellules pyramidales sont activées en réponse à une entrée, la situation change dramatiquement. La raison en est la haute efficacité des synapses excitatrices entre les cellules principales et les interneurones (Csicsvari *et al.*, 1998). Une décharge dans une seule cellule pyramidale peut initier des potentiels d'action dans ses interneurones cibles et ces potentiels d'action interneuronaux peuvent à leur tour dicter le déroulement temporel de l'inhibition. Les cellules pyramidales qui déchargent introduisent ainsi une nouvelle composante phasique,

qui peut augmenter ou interférer avec le cycle oscillatoire. Cette interaction non prédictible est peut-être la raison principale de la fragilité et de la nature transitoire des oscillations gamma dans le cerveau intact. Bien qu'une toute petite fraction des cellules principales soit active à un moment donné, leur convergence sur les interneurons explique pourquoi la décharge des cellules principales précède les potentiels d'action des interneurons de quelques millisecondes.

La précession de phase des cellules principales au cours des oscillations gamma pose un problème important. Est-ce qu'une partie des décharges des cellules principales est dédiée à l'initiation et la maintenance d'un rythme ? Dans ce cas, ces potentiels d'action pourraient ne pas intervenir dans la transmission d'information. Une solution alternative serait que les potentiels d'action générés pour la transmission de l'information et l'initiation du rythme sont les mêmes. Ainsi, bien que les cellules pyramidales du cortex visuel puissent décharger à une fréquence gamma en réponse à un stimulus, le pattern de décharge de cellules principales est souvent assez irrégulier (Shadlen et Newsome, 1998). Pour la maintenance d'une oscillation gamma au sein d'un réseau, il n'est pas nécessaire que les cellules principales déchargent à la fréquence du réseau. Toutefois, quand une décharge se produit, son timing est contraint par l'inhibition cyclique en cours. En retour, les potentiels d'action des cellules pyramidales vont contribuer au timing des potentiels d'action des interneurons à proximité.

Vue de cette dernière perspective, la cause physiologique de l'occurrence d'une oscillation gamma est la décharge élevée des cellules pyramidales couplée avec l'inhibition locale des interneurons. Dans ce cadre, aucun neurone dans le réseau oscillant ne peut être considéré comme le leader du rythme. Au contraire, les cellules principales et les interneurons contribuent de façon égale pour former un unique oscillateur.

Le couplage et le découplage de sites neuraux générateurs d'oscillations ont été proposés comme moyens de communication entre ces sites. Les mécanismes par lesquels des patterns temporels d'activité sont propagés pourraient varier avec la fréquence. Ainsi, tandis que le recrutement de cellules excitatrices pyramidales constitue un moyen efficace permettant aux oscillations de basse fréquence de traverser le néocortex (Sanchez-Vives et McCormick, 2000), la propagation des oscillations rapides dépend probablement de la synchronisation des interneurons dans la région cible. Un exemple bien étudié est la propagation d'activités gamma des régions CA3 vers CA1 de l'hippocampe. La raison pour laquelle les interneurons sont les médiateurs préférentiels d'un tel entraînement dérive de l'existence de potentiels post-synaptiques excitateurs plus forts et plus précis dans beaucoup de type d'interneurons en comparaison de ceux des cellules pyramidales (Fricker et Miles, 2000). Un schéma de ces circuits est représenté sur la figure 1.1.10.

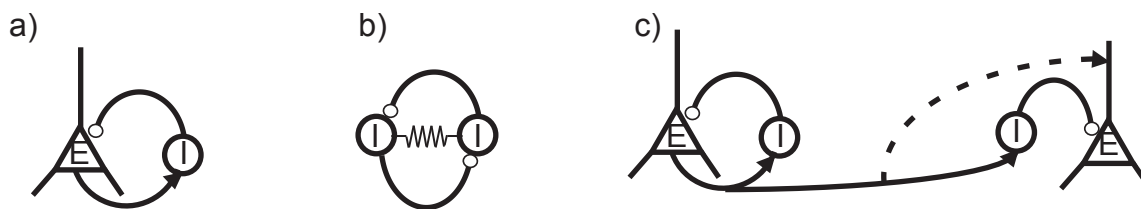


FIG. (1.1.10) – *Modèles des circuits neuronaux d'interneurones GABA-ergiques synchronisés*  
 a) synchronisation locale : boucle d'excitation-rétrocontrôle dans un circuit d'interneurones b) synchronisation locale : circuit d'interneurones indépendants interconnectés par des synapses inhibitrices et des jonctions gap. c) Propagation des activités haute fréquence : La synchronisation des cibles d'aval est réalisée principalement via des connexions excitatrices vers des interneurones GABA-ergiques, plutôt que des connexions excitatrices-excitatrices (ligne pointillée).

### Couplage distant des oscillations gamma

Des rythmes oscillatoires gamma ont été décrits chez la souris, le rat, le chat, le singe et l'homme. La perpétuation de ces rythmes à travers les espèces indique que la taille des réseaux est d'une importance secondaire et que des mécanismes existent pour préserver un timing précis à travers de longues distances cérébrales. A titre d'exemple, des oscillations gamma cohérentes ont été observées entre les cortex visuels des deux hémisphères. Une question naturelle peut être posée : est-ce que cette activité synchrone est possible parce que les neurones qui y participent font partie d'un même circuit oscillant, ou bien est-elle liée à la synchronisation d'oscillateurs locaux couplés par un mécanisme efficient ?

Dans le premier cas, pour maintenir une synchronie de phase dans le système, des neurones dans des sites locaux et distants doivent décharger durant le cycle actif du rythme, qui est limitée à 5-10 ms dans le cas des oscillations gamma. Des neurones connectant des régions cérébrales distantes et ayant un patron de décharge compatible avec cette nécessité ont été décrits, mais ceux-ci sont peu nombreux et concernent avant tout les cortex sensoriels primaires (Tomioka *et al.*, 2005).

Concernant la seconde hypothèse, les travaux de modélisation de Traub ont montré que l'élément clé pour induire une synchronie gamma est la décharge en doublets de certains interneurones dans un réseau, en réponse aux entrées excitatrices provenant du réseau oscillant distant (Traub *et al.*, 1996). La figure 1.1.11 illustre certains modèles du couplage à longue distance. Ainsi, certains interneurones sont capables de générer des doublets de potentiels d'action, le premier initié par des cellules pyramidales locales, et le second après un certain délai consécutif aux entrées d'un réseau distant. Si ce dernier potentiel d'action survient durant la même phase du cycle que le premier, les deux sites sont maintenus en synchronie avec un décalage temporel nul. Une fois la synchronie établie au cours d'un cycle gamma, les deux sites peuvent rester synchrones pendant plusieurs cycles sans autre évènement synchronisateur. Bien que les mécanismes exacts des oscillations gamma à large échelle ne soient pas parfaitement connus, les données existantes suggèrent qu'une des limitations majeures des synchronies gamma est



la disponibilité de fibres à conduction rapide. Ainsi, les connaissances anatomiques sur le diamètre axonal et la myélinisation des fibres à longue distance peuvent prédire l'existence d'un couplage temporel précis entre des régions cérébrales distantes. Comme les cortex sensoriels primaires, à la différence des régions frontales, sont connectés par des fibres calleuses de gros diamètre, une cohérence gamma interhémisphérique est attendue entre les régions sensorielles mais vraisemblablement pas entre les régions corticales frontales.

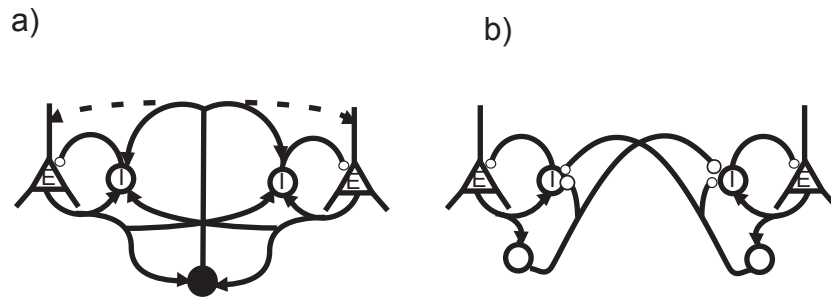


FIG. (1.1.11) – *Couplage distant des oscillations à haute fréquence*

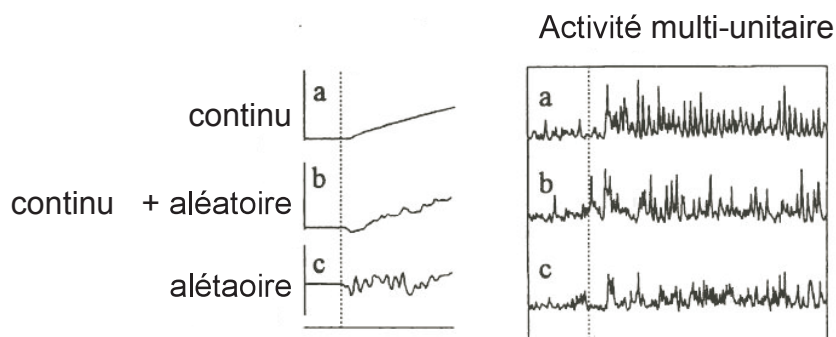
a) La synchronisation à longue distance peut être générée par le calage en phase d'oscillateurs locaux via une excitation mutuelle et/ou une entrée excitatrice commune. b) L'existence de neurones GABA-ergiques ayant des projections à longue distance dirigées sélectivement vers d'autres interneurons offre une possibilité additionnelle de synchronisation longue distance par inhibition mutuelle.

### Genèse des synchronies gamma : oscillations endo- ou exogènes ?

Les neurones peuvent être synchronisés sur de courtes périodes temporelles par deux mécanismes : l'un est la synchronisation par un stimulus intense ponctuel, l'autre étant un mécanisme émergent du type synchronie auto-générée. Quel que soit le mode de mise en synchronie, l'effet sur les cibles est le même. La plupart des études ayant étudié le rôle des oscillations gamma au cours des processus de liage perceptif ont utilisé soit des stimuli stationnaires soit des stimuli se déplaçant à faible vitesse. Les oscillations gamma émergentes sont induites par l'entrée dans le sens où l'apparition du rythme et les cycles oscillatoires n'ont pas une relation temporelle précise par rapport au timing de l'évènement externe. Toutefois, les effets de stimuli temporellement dynamiques sont assez différents. Par exemple, les neurones du cortex inféro-temporal du singe, distantes de plusieurs synapses de l'entrée rétinienne, peuvent encoder les changements rapides d'un signal en déplacement avec une précision temporelle de quelques millisecondes (Buracas *et al.*, 1998). Si les changements des stimuli externes sont plus rapides que la fréquence des oscillations gamma générées de façon interne, les oscillations gamma intrinsèques sont supprimées.

Si les neurones sont déjà engagés dans une synchronisation interne, le stimulus externe entre en compétition avec l'oscillateur central ; la sortie résultante dépend alors du timing et de l'intensité respectives de l'entrée externe et de l'activité oscillatoire interne. Ainsi, le stimulus peut être

ignoré, ou moduler l'oscillation interne. Expérimentalement, Eckhorn et ses collègues, ont examiné la perturbation des oscillations gamma endogènes par des signaux synchronisés sur les cortex de V1 et V2 de chats anesthésiés (Kruse et Eckhorn, 1996). En augmentant l'amplitude des mouvements transitoires rapides, l'énergie des oscillations endogènes est graduellement réduite, tandis que celle calée sur les stimuli externes augmente. Ce mécanisme est illustré sur la figure 1.1.12.



**FIG. (1.1.12) –** *Compétition entre activités oscillatoires endogènes et activités oscillatoires déclenchées par des stimuli externes*

*La figure montre l'activité multi-unitaire de cellules du cortex visuel du chat, induite par un stimulus en mouvement lent et continu (haut), par des changements brusques de l'environnement visuel (bas) ou dans une situation intermédiaire (milieu). Les mouvements lents et continus induisent l'apparition d'une oscillation gamma rythmique. Au contraire, le déplacement aléatoire des stimuli évoque des réponses dominées par le mouvement du stimulus sans composante rythmique.*

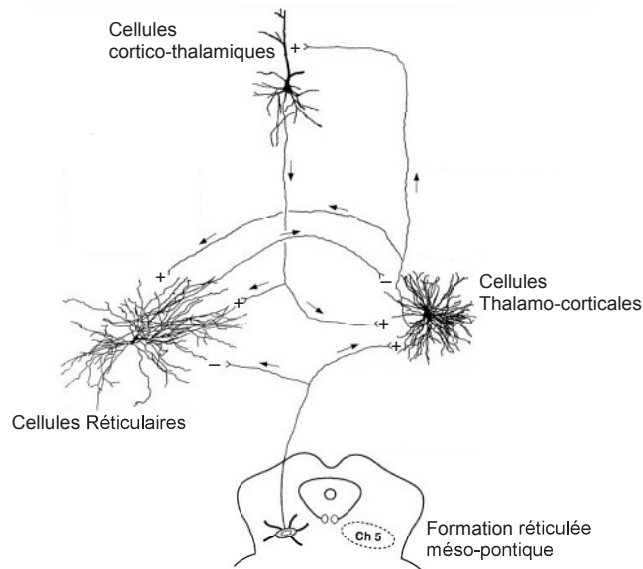
### 1.4.3 Oscillations gamma et thalamus

Alors que le rôle joué par les neurones corticaux dans la genèse de rythmes à 40 Hz était généralement accepté, la participation d'activités résonantes dans les circuits thalamocorticaux était niée dans certains travaux initiaux (Gray *et al.*, 1989), qui postulaient que les oscillations corticales enregistrées dépendaient de mécanismes locaux indépendants des rythmes thalamiques. Pourtant, plusieurs études suggèrent depuis lors que les projections thalamocorticales pourraient jouer un rôle dans la genèse des oscillations gamma corticales.

#### Propriétés électrophysiologiques des neurones thalamiques

Au moins trois types principaux de neurones sont impliqués dans les interactions thalamocorticales : les neurones thalamiques ayant des projections corticales (neurones thalamocorticaux), les noyaux réticulaires thalamiques et les neurones des couches profondes des cortex cérébraux (Steriade, 2006). Il existe une connectivité bi-directionnelle entre les neurones excitateurs néo-

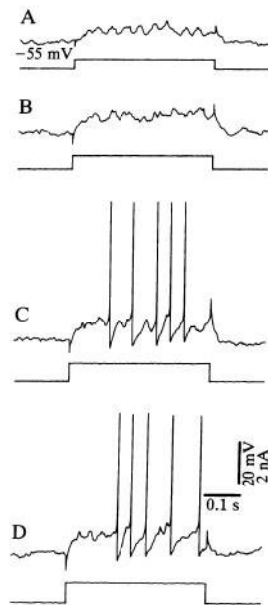
corticaux (glutamatergiques) et les neurones thalamocorticaux. De même, il existe une boucle récurrente inhibitrice entre les neurones thalamocorticaux et les neurones réticulaires utilisant le GABA comme neurotransmetteur. Enfin, 8 à 10 % des cellules réticulaires GABAergiques projettent sur des interneurons thalamiques locaux inhibiteurs, provoquant une levée de l'inhibition des neurones thalamocorticaux (Steriade, 2006). Cette connexion entre les 2 types principaux de neurones thalamiques GABA-ergiques, réticulaires et interneurons locaux, pourrait être impliquée dans les processus d'attention soutenue vers des signaux externes (Steriade, 2006). Les acteurs principaux de ces interactions thalamocorticales sont représentés sur la figure 1.1.13.



**FIG. (1.1.13) – Circuits thalamo-corticaux impliqués dans la genèse d'oscillations cohérentes et leur contrôle par des neurones cholinergiques**

*Les principaux types cellulaires impliqués dans les interactions thalamocorticales donnant naissance à des activités rythmiques sont représentés, ainsi que les modulations issues des neurones de la formation réticulée pontique. La direction de leur axone est indiqué par une flèche ainsi que les effets inhibiteurs (-) ou excitateurs (+).*

Les propriétés intrinsèques électrophysiologiques des neurones thalamocorticaux de différents noyaux sont globalement les mêmes et participent à la genèse et à la synchronisation des rythmes thalamiques. Concernant les activités rapides, des rythmes à 40 Hz ont ainsi été enregistrés dans les neurones du complexe ventral antérieur et ventro-latéral chez le chat anesthésié (Steriade *et al.*, 1993). Un exemple est montré sur la figure 1.1.14.



**FIG. (1.1.14) – Oscillations gamma dans les neurones thalamocorticaux**

La figure montre un enregistrement intracellulaire d'une cellule thalamo-corticale chez le chat anesthésié. Une stimulation dépolarisante est appliquée à la cellule thalamocorticale du noyau ventro-latéral. Le potentiel de repos membranaire est indiqué en A. Les effets des stimuli d'intensité croissante sont montrés dans les parties A à D.

Une oscillation infra-liminaire est évoquée pour les faibles intensités de stimulation, qui est coiffée par des potentiels d'action aux amplitudes les plus importantes.

Des activités oscillatoires ont été mis en évidence in-vivo dans des catégories particulières de neurones du noyau intra-laminaire rostral, projetant à haute vitesse (40-50 m/s) sur le cortex associatif et visuel (Steriade *et al.*, 1993). Ces cellules thalamocorticales déchargent des trains de potentiels d'action à haute fréquence (900-1000 Hz) avec une fréquence de récurrence proche des rythmes de haute fréquence à 40 Hz. Ces oscillations peuvent être spontanées ou induites par des dépolarisations (Steriade et Glenn, 1982; Pedroarena et Llinas, 1997) et transférées aux cellules corticales (Steriade *et al.*, 1993). Ces études montrent que la machinerie cellulaire des neurones thalamiques en particulier intralaminaires permet la génération de rythmes de haute fréquence. Les études ultérieures de l'équipe de Steriade en particulier vont montrer que ces rythmes sont cohérents avec l'activité oscillatoire corticale.

### Activités rythmiques résonantes haute fréquence thalamocorticales

Les oscillations haute fréquence en conditions naturelles ou expérimentalement induites entre une aire corticale et ses relais thalamiques sont synchronisées par les projections corticothalamiques (Sillito *et al.*, 1994; Contreras *et al.*, 1996; Steriade *et al.*, 1996). La cohérence des activités rapides [20-40 Hz] corticales et thalamiques a été démontrée par des enregistrements multi-sites

de potentiels de champ proche et intracellulaires dans différentes aires néocorticales (Steriade *et al.*, 1996) (Steriade *et al.*, 1996). Un exemple est représenté sur la figure 1.1.15. Localement, au sein du thalamus, il existe une synchronisation forte des rythmes rapides des neurones réticulaires et des noyaux thalamo-corticaux. (Steriade *et al.*, 1996).

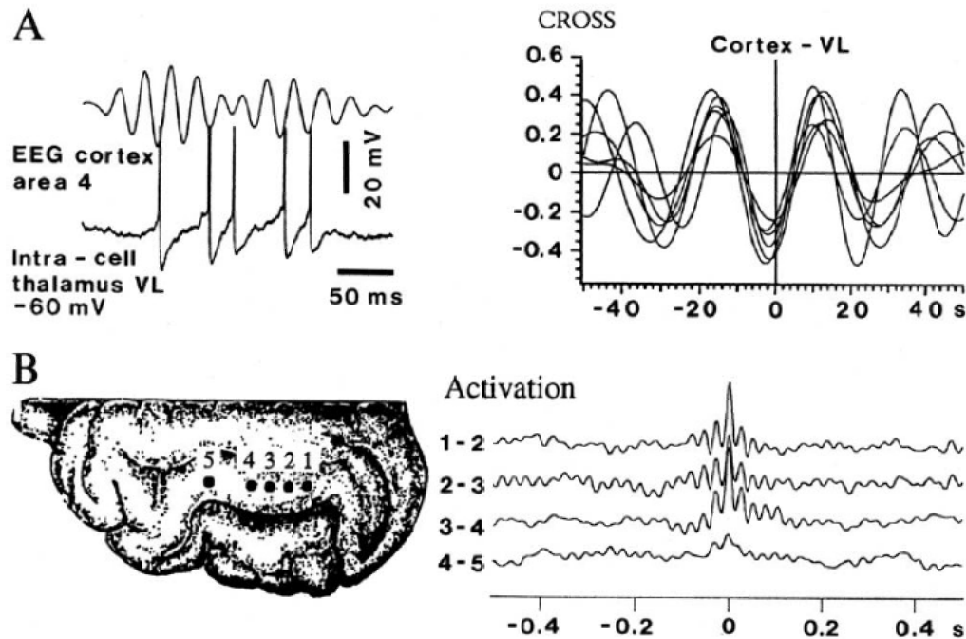


FIG. (1.1.15) – *Cohérence des oscillations gamma dans le cortex cérébral et les neurones thalamocorticaux.*

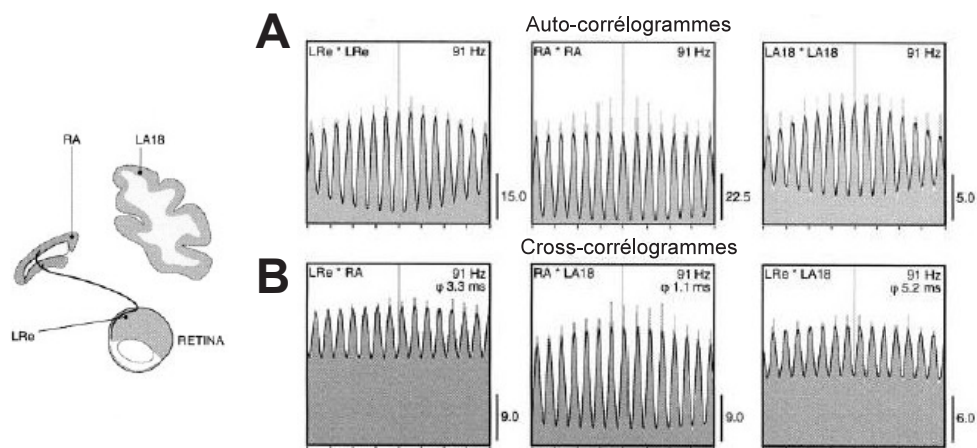
(A) *Episodes d'activation du cortex cérébral du chat associés à la survenue de rythmes à 40 Hz cohérents entre le cortex moteur (aire 4) et un noyau thalamo-cortical (noyau ventrolatéral (VL)). Les deux traces représentent l'enregistrement simultané de l'EEG profond et de l'activité intracellulaire de l'activité du neurone ventrolatéral. Noter la proximité des relations temporelles entre les potentiels d'action du neurones ventrolatéral et des ondes négatives de l'EEG cortical à une fréquence d'environ 40 Hz. Les cross-corrélogrammes (cross) montrent une relation claire en opposition de phase entre l'activité intracellulaire du neurone thalamique et le tracé EEG.*

(B) *Synchronisation des rythmes rapides (35-40 Hz) entre des électrodes des aires corticales 5 et 7 du chat. Distance entre les électrodes 1 2, 2 3 et 3 4 : environ 1.5 mm ; entre électrodes 4 5 : environ 3 mm. Cross-corrélogrammes entre les potentiels de champ proche enregistrés entre les foci 1 2, 2 3, 3 4, et 4 5.*

Selon Llinas et ses collaborateurs, les projections cortico-thalamiques pourraient entraîner les neurones réticulaires thalamiques, induisant la survenue de séquences inhibitrices à 40 Hz dans les relais thalamiques, avant réentrée vers le cortex (Llinas *et al.*, 1991). Dans cette hypothèse, les neurones thalamiques réticulaires pourraient "sculpter" l'activité des neurones thalamocorticaux de façon rythmique, et ces bouffées de décharge rythmique seraient dirigées en retour vers le cortex cérébral. Dans ce modèle, un maillon essentiel de cette activité résonante rythmique thalamo-corticale serait les neurones thalamo-corticaux qui amplifieraient la résonance

du fait de leurs propriétés électrophysiologiques.

Concernant la modalité visuelle, il a été montré que les cellules du corps genouillé latéral peuvent osciller dans la bande [20-80 Hz] (Neuenschwander et Singer, 1996) ; ces oscillations peuvent être synchrones avec les activités gamma rétiniennes (Ghose et Freeman, 1992). Chez le chat anesthésié, il a été montré lors d'enregistrements simultanés multi-unitaires des aires visuelles 17 et 18, ainsi que du corps genouillé latéral et de la rétine, qu'il existe des interactions entre les structures sous-corticales et corticales (Castelo-Branco *et al.*, 1998). La nature de la coopération dépend des stimuli utilisés. Ainsi, pour des stimuli stationnaires flashés, une forte corrélation des réponses oscillatoires a été observée entre la rétine, le corps genouillé et le cortex, et les neurones corticaux peuvent devenir synchronisés par une activité d'origine rétinienne relayée par le corps genouillé. Cette synchronisation montante se produit avec des fréquences oscillatoires dans la gamme [60-120 Hz] (figure 1.1.16). En réponse à des stimuli en mouvements, au contraire, les oscillations sous-corticales et corticales peuvent se dissocier, prouvant l'existence de mécanismes indépendents sous-corticaux et corticaux. Dans ce cas, les oscillations corticales sont synchronisées dans la bande [30-60 Hz]. Cette étude a donc montré clairement que des réponses oscillatoires corticales visuelles peuvent être à la fois dépendentes de processus locaux intracorticaux, soit dépendentes de mécanismes afférents en provenance de relais sous-corticaux. La nature des stimuli visuels utilisés modulent donc les coopérations fonctionnelles sous-cortico-corticales en fonction du contexte.



**FIG. (1.1.16) – Synchronisation des oscillations gamma in-vivo dans le système visuel du chat évoquées par un stimulus stationnaire.**

Les réponses ont été enregistrées simultanément dans la rétine gauche (LRe), la couche A du noyau géniculé latéral (RA), et l'aire 18 du cortex visuel droit (LA18).

(A) Auto-corrélogrammes. L'apparition du stimulus évoque de fortes réponses oscillatoires pour tous les sites, à une fréquence de 91 Hz.

(B) Cross-corrélogrammes. Les réponses sont corrélées entre toutes les paires de sites d'enregistrement.

Enfin, des neurones générant des activités oscillatoires intrinsèques à 40 Hz ont été décrits dans d'autres structures sous-corticales, comme le noyau amygdalien (Pare *et al.*, 2002).

## Chapitre 2

# Corrélat fonctionnels des oscillations gamma : exemple du système visuel

### 2.1 Le problème du liage perceptif dans le système visuel

**Q**UELLE EST LA FIGURE ET QUEL EST LE FOND DANS UNE PEINTURE DE VASARELY (figure 2.1) ? Est ce que la salamandre tachetée fait partie du fond ou en est séparée ? Comment le système visuel fait une distinction entre les constituants de l'image dans chacun de ces cas ?

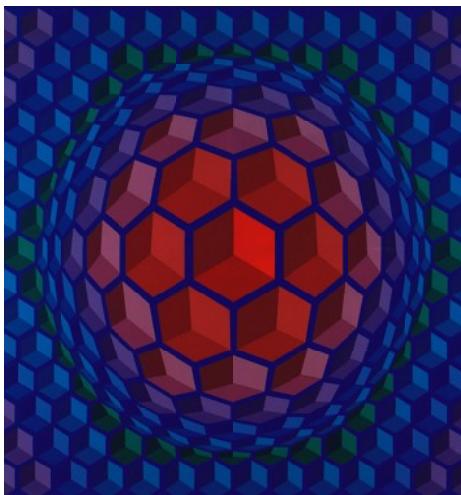


FIG. (2.1) – *Le problème du liage perceptif*  
Vasarely Cheyt-Pyr 1970-1971.

Selon Béla Julesz, ce qui donne le sentiment d'unité à un objet et à une figure est la cohérence spatiale et/ou temporelle de ses parties. Ainsi, l'effet de camouflage de la peau de la salamandre est effectif tant qu'elle reste immobile. Les éléments qui tendent à se déplacer ensemble tendent à être assemblés : ils ont un destin commun, comme la psychologie de la *Gestalt* l'a postulé des décennies plus tôt. Toutefois, tous les attributs d'un objet ne sont pas présents en même temps, et la reconnaissance d'un objet dépend de la complétion d'un pattern incomplet avec les connaissances antérieures issues de l'expérience passée. A titre d'exemple, les chiens ont une taille, une forme, une couleur, une odeur et un pattern de marche caractéristique qui les distinguent des autres animaux. Une combinaison unique de ces attributs doit être réalisée

dans une seule image du cerveau pour reconnaître l'animal même si sa taille, l'angle de vue et les conditions d'éclairage changent. Ces propriétés sont traitées dans des modules séparés du cortex, et l'enjeu est de comprendre comment elles sont regroupées pour former une repré-



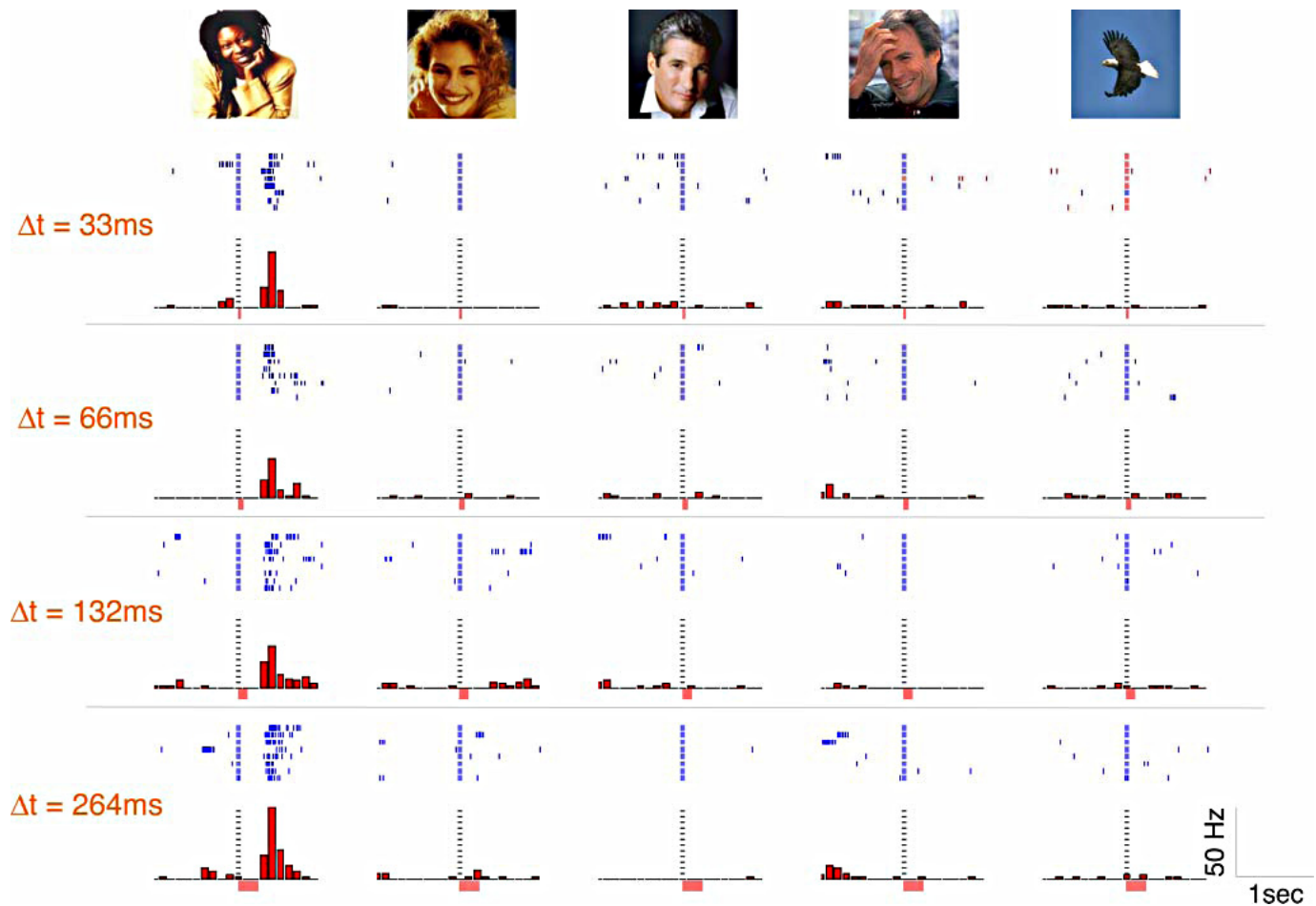
sentation cohérente dans une période de 200 millisecondes ou moins. Cette situation courante fait référence au problème du liage ou *'binding problem'* (Singer, 1999; Varela *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 1997). Un des objectifs connexes est d'éviter la superposition de patterns élémentaires en les séparant en des entités distinctes. D'un point de vue neurophysiologique, l'essence du problème est de comprendre comment des populations neuronales distantes codant des attributs différents plus ou moins complexes donnent naissance à une représentation unique cohérente.

### 2.1.1 Codage cortical hiérarchique

La première explication neurophysiologique au problème du binding a été apportée par David Hubel et Torsten Wiesel. Dans leurs enregistrements chez des chats anesthésiés et des singes, ils ont trouvé que les neurones du cortex visuel déchargent uniquement dans une partie restreinte du champ visuel ayant une relation de phase dépendante du mouvement d'un stimulus en mouvement (Hubel et Wiesel, 1963). Ils ont appelé ces cellules "cellules simples". Une autre classe de neurones, dénommée "cellules complexes", avaient des champs récepteurs plus étendus et sans relation de phase avec les stimuli. Ils ont alors suggéré que de multiples cellules simples convergent vers les cellules complexes. Certains neurones des cortex visuels au-delà de V1 répondent à des caractéristiques plus complexes des stimuli (comme les coins) et sont appelés cellules hypercomplexes. La conclusion immédiate et simplifiée de ces travaux était que le système visuel est un système ascendant feedforward, c'est à dire un système de traitement hiérarchique représentant à chaque échelon des caractéristiques de plus en plus complexes de l'entrée ; cette conception faisait écho aux théories prévalentes du fonctionnement cérébral de type "entrée-décision-sortie".

Depuis ces travaux, de nombreuses études ont apporté des arguments en faveur de ce modèle feedforward. Le cortex visuel des primates est organisé en une mosaïque de régions anatomiquement distinctes avec une décroissance progressive de la spécificité rétinotopique. A chaque étape du traitement visuel, les neurones répondent à des attributs distincts de l'entrée visuelle, indiquant une spécialisation fonctionnelle (Felleman et Van Essen, 1991). Les neurones des étapes suivantes combinent les attributs des entrées des étapes précédentes, perdant les caractéristiques de bas niveau et gagnant des caractéristiques de plus haut niveau. Cette spécificité croissante est particulièrement manifeste le long de la voie visuelle ventrale, au niveau des régions inféro-temporales (la voie du "quoi" selon Ungerleider et Mishkin (Ungerleider et Mishkin, 1982), qui permet l'identification de l'identité des stimuli visuels). Des neurones de cette région répondent spécifiquement à des objets comme la main, une maison, un visage quelle que soit l'angle de vue, et les manipulations des attributs primaires des stimuli. Ils représentent de façon explicite les caractéristiques communes d'un objet. Dans cette perspective, ces neurones ayant des propriétés synthétiques complexes, ou "unités gnostiques" (Konorski, 1967), sont critiques pour donner naissance à un percept et l'activité cérébrale la plus complexe dépend d'un petit groupe de neurones cardinaux. Le flot unidirectionnel feedforward doit in-fine converger

vers le haut où ces unités gnostiques vont lier les caractéristiques essentielles des stimuli et représenter un stimulus de façon explicite (Barlow, 1972). Un exemple de neurone gnostique est représenté sur la figure 2.2. De fait, virtuellement n'importe quelle combinaison d'attributs complexes peut être extraite du pattern de décharge des neurones inféro-temporaux, au prix d'un entraînement intensif. D'autre part, un argument fort en faveur de cette théorie est le lien existant entre le comportement de l'animal et la décharge de ces cellules cardinales (Parker et Newsome, 1998), y compris lorsque des décisions sont basées sur des stimuli ambigus.



**FIG. (2.2) – Exemple de codage de l'information visuelle par un neurone isolé dans l'hippocampe**

La figure montre un enregistrement unitaire d'un neurone de l'hippocampe chez un patient épileptique pour plusieurs durées de présentation masquée de stimuli visuels de catégories différentes ( $\Delta t$  de 33 à 264 ms). Pour chaque durée et type de stimulus, le taux de décharge est représenté. Le neurone présenté répond de façon sélective à une photographie de l'actrice Whoopi Goldberg (image de gauche) par une augmentation de son taux de décharge débutant 300 ms après présentation de l'image.

Néanmoins, ce modèle purement feedforward du codage de l'information visuelle ne peut constituer l'histoire complète. En effet, plusieurs constatations sont difficiles à concilier avec ce modèle. En particulier :

- Ce modèle ne tient pas compte des nombreuses connexions anatomiques en feedback corti-

cales.

- Ce modèle hiérarchique de la reconnaissance visuelle est sujet au problème de "l'explosion combinatoire" (von der Malsburg, 1999), c'est à dire au nombre considérable d'unités gnostiques nécessaires pour représenter l'ensemble des objets que le cerveau peut reconnaître.
- La troisième difficulté rencontrée concerne la position exacte et les relations spatiales de ces neurones gnostiques. En effet, ces unités gnostiques sont distribuées et donc elles doivent communiquer par un câblage précis spécialisé menant vers un hypothétique niveau hiérarchique extrême. Ce niveau extrême n'est pas identifié à ce jour et les connexions en feedback vers des niveaux inférieurs sont nombreuses. Ce modèle feedforward explique donc difficilement quel pourrait être le sens de ces connexions feedbacks alors que l'objet a déjà été reconnu à une étape inférieure.
- Ce modèle est essentiellement un modèle d'intégration séquentielle ayant des capacités limitées pour comparer une représentation nouvellement créée avec l'ensemble de la connaissance sémantique stockée sur ces images.

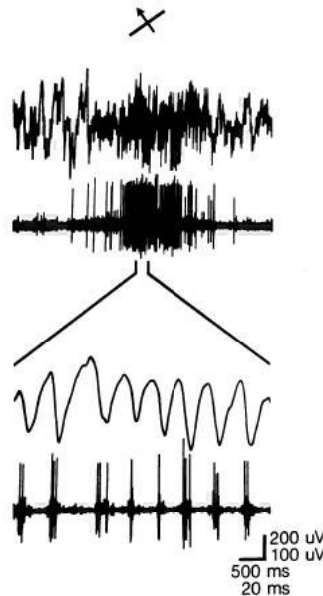
### 2.1.2 Codage cortical temporel

Une alternative plus "égalitaire" au modèle hiérarchique de la reconnaissance des objets a été proposée, reposant sur un couplage par la cohérence temporelle. L'idée clé de ce concept, habituellement attribuée à Peter Milner (Milner, 1974), et au physicien Christoph von der Malsburg (von der Malsburg, 1999) est que des populations neuronales distantes pourraient synchroniser leurs réponses quand elles sont activées par un seul objet. Dans ce nouveau modèle, la connectivité n'est plus la variable principale ; au contraire, c'est la synchronie temporelle des neurones, représentant les différents attributs des neurones qui compte.

Le liage perceptif par synchronie, en principe, offre une capacité de codage quasi infinie. Les oscillations pourraient dans ce contexte représenter un support de ce mécanisme de liage, permettant la synchronisation transitoire de neurones constituant une assemblée.

Comment ce raisonnement théorique se traduit-il du point de vue neuronal ? Les premiers travaux expérimentaux en faveur de la synchronie temporelle sont attribués à Singer et Gray (Gray *et al.*, 1989). Se démarquant de la tradition des enregistrements uni-cellulaires dans les systèmes sensoriels, ces auteurs ont enregistré non seulement l'activité multi-unitaire mais aussi les potentiels de champ proche au sein du cortex strié de chats anesthésiés et paralyés. Utilisant des mesures de corrélation simples, ces auteurs ont découvert qu'une partie importante des signaux enregistrés étaient oscillatoires avec une rythmicité de 30 à 60 Hz en réponse à des stimuli visuels de type barres en mouvement. Ces bouffées oscillatoires de potentiel de champ proche et d'activités multi-unitaires, durant de 10 à plusieurs centaines de millisecondes, étaient rarement spontanées, mais étaient évoquées par les stimulations. Ces réponses sont illustrées sur la figure 2.3. Les stimuli optimaux induisaient les réponses les plus importantes tandis que les stimuli les plus faibles évoquaient les réponses moins stables. L'activité multi-unitaire était calée sur le pic de l'oscillation du LFP, mais ni l'activité unitaire ni le signal

de LFP n'étaient calés de façon stricte au stimulus. Cette étude a donc montré de façon claire que des événements oscillatoires à l'échelle de la population émergent localement. De plus, dans ce cas, la dynamique oscillatoire n'est pas directement reliée au stimulus mais est plutôt construite par le cerveau.



**FIG. (2.3) – Oscillations gamma induites par un stimulus visuel : potentiel de champ proche et activité multi-unitaire filtrée enregistrés dans le cortex visuel du chat**

*Le mouvement du stimulus dans la direction préférée évoque une activité de décharge rythmique des unités (bas) et du potentiel de champ proche (haut) à une fréquence de 40 Hz. Il existe une forte corrélation temporelle entre la décharge unitaire et le potentiel de champ proche.*

Ces observations initiales ont donné lieu à une multitude de travaux ultérieurs dans des systèmes sensoriels (olfaction, somesthésie, audition, vision) et des espèces différentes (Engel et Singer, 2001). L'observation la plus importante est que la synchronie gamma entre des populations neuronales distinctes n'émerge que si ces neurones répondent à des caractéristiques fonctionnellement liées. Par exemple, des neurones ayant des champs récepteurs qui se chevauchent et qui ont des propriétés de décharge similaires se synchronisent de façon robuste avec un décalage temporel nul, tandis que des neurones qui ne partagent pas les mêmes caractéristiques fonctionnelles ne se synchronisent pas. Plusieurs études ont montré que la probabilité et la force de la synchronie des réponses reflètent des critères de groupage élémentaires comme la continuité, la proximité, la similarité de sensibilité à l'orientation, ou la colinearité (Gray, 1994). Ceci explique que des neurones séparés de plusieurs millimètres ou même dans chacun des deux hémisphères peuvent se synchroniser sur un mode oscillatoire gamma (Engel *et al.*, 1991). En d'autres termes, ce sont les caractéristiques fonctionnelles et non la distance entre les groupes neuronaux qui déterminent la vigueur de la synchronisation. D'autre part, il a été montré que la synchronie observée est beaucoup plus importante et précise que celle qui pourrait être la

conséquence d'une variation isolée du taux de décharge (Engel *et al.*, 2001). Enfin, la synchronie change en accord avec le contexte. Une paire de neurones peut synchroniser ses réponses quand elle est activée par un seul contour mais peut décharger de façon désynchronisée quand elle est stimulée avec deux contours différents. Ceci semble indiquer que la synchronie est le résultat d'une sélection dépendante du contexte et d'un processus de groupage.

Il faut néanmoins mentionner que certaines études récentes suggèrent que la synchronie temporelle n'est peut être pas le seul mécanisme permettant le liage perceptif visuel. Par exemple, Palanca *et al.* ont enregistré des paires de neurones de l'aire MT chez le singe éveillé lors de stimulations visuelles en mouvement nécessitant un liage perceptif (Palanca *et DeAngelis*, 2005). La particularité de cette étude était d'étudier des neurones ayant des champs récepteurs non colinéaires et ne se chevauchant pas spatialement. Les auteurs ont montré que le groupage des stimuli était dans ce cas faiblement dépendant de la synchronie des réponses. De la même manière, Roelfsema *et al.* en 2004 ont montré que la synchronie entre les neurones de V1 ayant des champs récepteurs ne se chevauchant pas n'était pas corrélée avec la performance perceptuelle dans une tâche de traçage de courbe. Au contraire, Roelfsema suggère que le liage est dépendant d'une augmentation conjointe du taux de décharge de neurones répondant à un même objet, indépendamment de leur synchronie (Roelfsema *et al.*, 2004).

D'autre part, si ces études étudiant la synchronie neuronale lors des processus de liage perceptif sont nombreuses chez l'animal, elles restent peu nombreuses chez l'homme. Cependant, quelques études ont apporté des arguments convergents avec les données animales. Ainsi, en 1996, Tallon-Baudry *et al.* dans une étude pionnière chez l'homme ont étudié les activités oscillatoires à l'échelle macroscopique de l'EEG de scalp lors de la présentation visuelle de stimuli cohérents (un triangle illusoire de Kanizsa et un vrai triangle) ou non (Tallon-Baudry *et al.*, 1996). Les auteurs ont ainsi mis en évidence l'existence d'une réponse oscillatoire neuronale à 40 Hz culminant 280 ms après les stimulations cohérentes, non calée en phase avec les stimulations. Cette réponse n'était pas présente lors de stimulations avec des stimuli non cohérents. Les auteurs postulaient qu'il pouvait s'agir d'un mécanisme de liage basé sur la synchronisation haute fréquence. Rodriguez *et al.* en 1999 ont quant à eux mis en évidence l'existence de synchronies dans la bande gamma entre des paires d'électrodes d'EEG de scalp lors de la perception de visages, qui n'étaient pas présentes lors de l'utilisation de stimuli non cohérents (Rodriguez *et al.*, 1999). Ces réponses sont illustrées sur la figure 2.4.

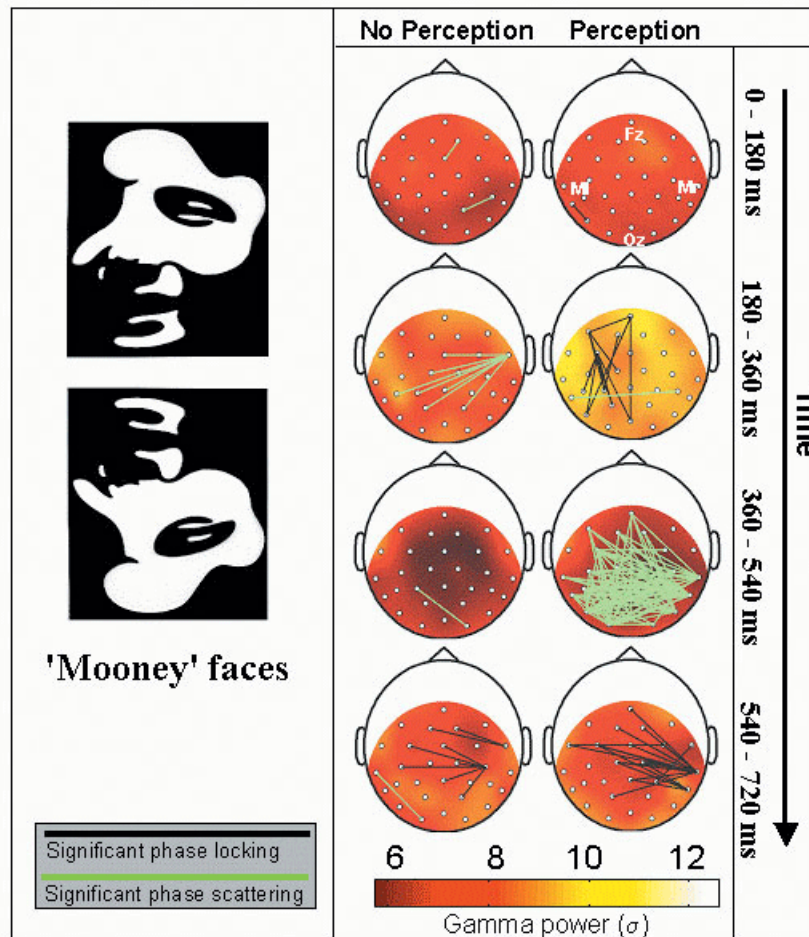


FIG. (2.4) – *Synchronies dans la bande gamma induites par la perception de stimuli visuels cohérents ou non chez l'homme*

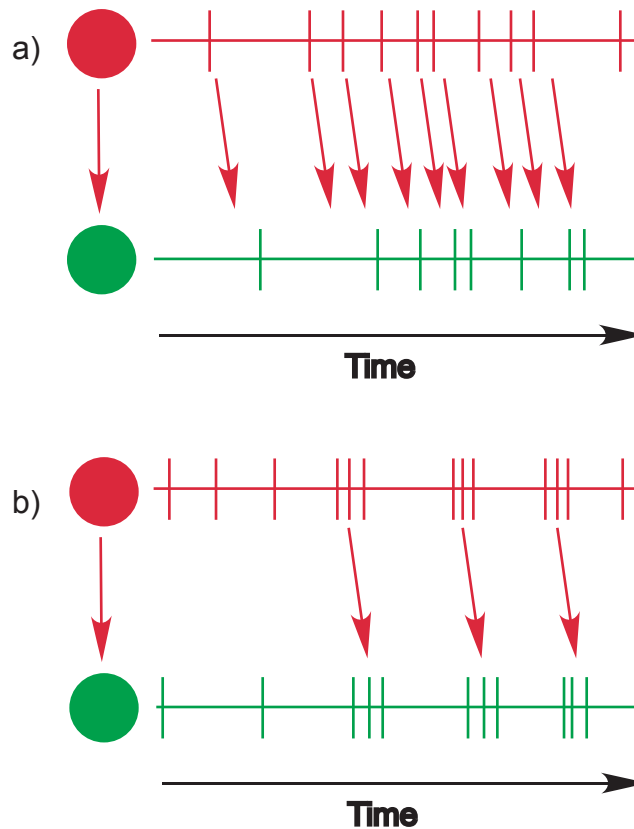
*Topographie de scalp moyenne de l'activité gamma et de la synchronie de phase lors de la présentation de stimuli visuels cohérents (gauche) ou non cohérents (droite). Le codage couleur indique l'énergie gamma dans la bande [34-40 Hz] pour chaque électrode et durant une période de 180 ms, depuis le début de la stimulation (0 ms) jusqu'à la réponse motrice (720 ms). L'activité gamma est homogène spatialement et similaire entre les conditions dans le temps. Au contraire, la synchronie de phase, est plus focale et diffère entre les conditions. Les lignes noires et vertes correspondent respectivement, à une augmentation ou à une diminution significative de la synchronie.*

Un lien plus direct entre la synchronisation neuronale et le comportement a été obtenu lors de tests de rivalité oculaire chez le chat amblyope par strabisme. Au cours de ce trouble du développement, l'information visuelle parvenant aux deux rétines est incongruente du fait d'une paralysie de la motilité oculaire. Durant le développement, un des deux yeux devient dominant tandis que l'information parvenant à l'autre oeil est supprimée. Chez ces chats, les stimuli lumineux présentés à chaque oeil induisent des changements similaires du taux de décharge des neurones de V1. Toutefois, la synchronisation entre les neurones de V1 est réduite quand des stimuli en mouvement lent sont projetés sur l'oeil amblyope (Roelfsema *et al.*, 1994). Ces stimuli ambigus sont difficiles à percevoir par l'oeil amblyope, mais pas par l'oeil dominant.

Dans une expérience reliée, la rivalité entre les deux yeux a été testée en utilisant deux miroirs à travers lesquels des patterns différents ont été présentés aux deux yeux (Fries *et al.*, 1997). Comme la perception chez ces chats amblyopes alterne entre les deux yeux, cette alternance perceptuelle peut être utilisée pour examiner comment les réponses neuronales aux stimuli changent quand ils sont perçus ou exclus de la perception. Durant la stimulation binoculaire, chaque oeil voyait les stimuli dans la même orientation mais se dirigeant dans des sens opposés. Lors des stimulations monoculaires de l'oeil dominant, les neurones de l'aire V1 et V2 montraient une forte synchronie et cette synchronie était augmentée après introduction ultérieure du stimulus rival pour l'oeil controlatéral. Cette situation était inverse pour l'oeil perdant.

### 2.1.3 Le modèle de la communication neuronale par cohérence

Ce modèle de communication par synchronie gamma a plus récemment donné lieu au modèle de la communication par cohérence ('Communication through coherence') de Fries (Fries, 2005). Comme le souligne Fries, ces deux modèles ne sont pas antinomiques. En effet, le modèle de la communication par cohérence vise plutôt à comprendre l'intérêt des activités oscillatoires neuronales pour la communication neuronale ; Le liage par synchronie s'intéresse plutôt à la façon dont sont codées certaines représentations. Ce modèle est illustré sur la figure 2.5. L'importance de la synchronie comme support de la communication neuronale est bien montrée par certains travaux récents montrant que le codage basé sur le taux de décharge de neurones n'est pas suffisant. Ainsi, Azouz et Gray, en effectuant des enregistrements intracellulaires dans des neurones du cortex visuel primaire de chats anesthésiés lors de stimulation visuelles, ont montré que le seuil de décharge des neurones augmentait linéairement avec la quantité d'entrées synaptiques (Azouz et Gray, 2003). Ainsi, paradoxalement, une augmentation du taux de décharge peut se traduire par une moindre efficacité de communication. Au contraire, le seuil de décharge des neurones diminuait lorsque la densité temporelle des entrées synaptiques de ce neurone augmentait (Azouz et Gray, 2003). Ainsi, l'efficacité de la communication neuronale pourrait dépendre avant tout d'un mécanisme de groupage des potentiels d'action en bouffées, à la fois à l'échelon du neurone isolé et à celui de la population (Salinas et Sejnowski, 2001). Ceci est exactement ce qui se passe quand des neurones s'engagent dans des oscillations gamma induites par des stimulations variables ou des processus cognitifs.



**FIG. (2.5) – Illustration de l'efficacité de la communication neuronale en fonction du timing de décharge des neurones**

*Les populations neuronales rouges et vertes sont anatomiquement connectées, la population rouge entraînant la population verte. a) 'Communication par augmentation du taux de décharge'. Celle-ci a un effet modéré sur la population cible. b) 'Communication par cohérence' La rythmicité et la synchronisation des entrées synaptiques a un effet plus important sur la population cible.*

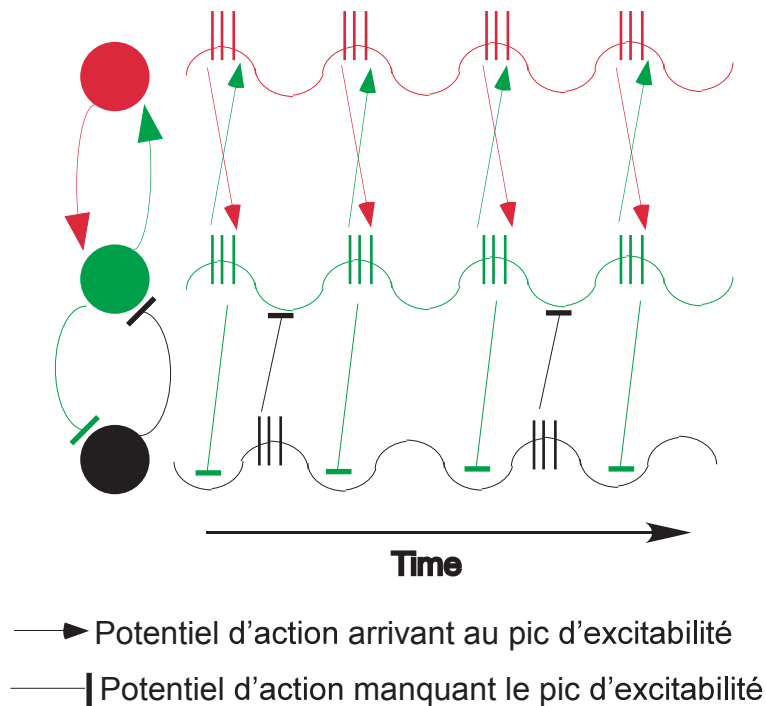
Fries postule que les oscillations neuronales constituent un mécanisme de base de la communication neuronale ; de plus, la communication est non seulement supportée par une synchronie oscillatoire au sein du groupe de neurones envoyant un message, mais aussi par la cohérence (ou calage en phase) entre les oscillations du groupe envoyeur et du groupe cible. L'argument central de cette théorie est que les groupes neuronaux activés ont des propriétés oscillatoires intrinsèques. Ces oscillations constituent des fluctuations de l'excitabilité qui affectent non seulement la sortie du groupe neuronal, mais aussi sa sensibilité aux entrées. Ainsi, les oscillations d'un groupe neuronal ouvrent et ferment rythmiquement les portes de la communication. Il est ainsi évident que différents groupes de neurones peuvent communiquer effectivement entre eux seulement si l'ouverture rythmique de la communication est coordonnée entre les groupes. Ce type de communication est illustrée sur la figure 2.6.

L'efficacité de la communication entre deux groupes neuronaux dépend dès lors de la synchronisation de la sortie du groupe "envoyeur" avec l'étroite fenêtre d'excitabilité du groupe "receveur". Pour que ce timing précis soit rendu possible, plusieurs conditions sont nécessaires :



- Les fluctuations d’excitabilité du groupe receveur doivent être stables. Cette nécessité est remplie pour les oscillations physiologiques neuronales qui sont suffisamment régulières (Friedman-Hill *et al.*, 2000; Maldonado *et al.*, 2000).
- Les durées de traversée des potentiels d’action allant du groupe envoyeur au groupe receveur doivent être fiables. Cette nécessité est en général remplie. En fait, les vitesses de conduction semblent être régulées dans les différentes parties de l’arbre axonal de telle façon qu’elles assurent une arrivée synchronisée d’un potentiel d’action à tous les neurones receveurs, qu’elle que soit la distance physique (Salami *et al.*, 2003).
- Le groupe émetteur doit rythmer sa sortie pour qu’elle arrive, après le temps de traversée, au moment du pic d’excitabilité du groupe receveur. Si l’excitabilité du groupe receveur est prédictible parce qu’elle oscille, alors cette dernière nécessité est évidemment remplie si le groupe émetteur oscille aussi et si les oscillations entre les deux groupes sont cohérentes.

Y-a-t-il des preuves expérimentales de ces hypothèses théoriques? Certains travaux récents laissent penser que la cohérence pourrait être un élément déterminant dans les coopérations neuronales lors des transformations visuo-motrices (Roelfsema *et al.*, 1997). Par exemple, la cohérence dans la bande gamma entre le signal MEG provenant des capteurs centraux et le signal EMG des muscles controlatéraux est corrélée avec le temps de réaction dans des tâches motrices visuellement guidées (Schiffelen *et al.*, 2005).



**FIG. (2.6) – Illustration de la communication neuronale par cohérence**

*Les populations neuronales rouges, vertes et noires sont anatomiquement connectées. Il existe une forte cohérence de fluctuation d'excitabilité entre les populations rouges et vertes, permettant une communication bi-directionnelle efficace. Au contraire, la cohérence entre les populations noire et verte est moins forte, et la communication est moins efficace.*

Ces données issues de l'expérimentation animale indiquent que le codage par synchronie constitue un modèle alternatif au problème du liage ayant de nombreux avantages sur le modèle connexionniste. Le modèle du liage par synchronie est essentiellement un modèle représentationnel perceptif bottom-up, permettant de comprendre comment des assemblées neuronales distantes peuvent coopérer pour générer un perçoit cohérent. Néanmoins, dans une situation plus écologique de la vie quotidienne, ces processus sont en interaction constante avec des processus top-down qui seront décrits au chapitre suivant.

## 2.2 Le rôle des oscillations et synchronies dans les traitements top down : études chez l'animal

Les théories classiques voient le cerveau comme un système passif, dirigé par les stimuli externes ne créant pas de signification activement par lui-même. Dans ces théories, le traitement sensoriel est considéré principalement comme une extraction séquentielle et une recombinaison d'attributs, conduisant à une reconstruction véridique des propriétés des objets. En conséquence, la perception délivre un 'modèle du monde' qui procure une connaissance générale de

l'environnement externe, indépendante du contexte .

Ainsi, ces approches classiques se sont centrées sur un traitement sériel 'bottom-up' dans des architectures neuronales hiérarchiquement organisées. Cette conception implique que le contenu des représentations porté par les neurones individuels croit en complexité lorsque l'on progresse dans la hiérarchie. Ces concepts ont reçus un support considérable des études électrophysiologiques portant sur les neurones isolés, mais des données récentes indiquent que le cerveau est en fait un système beaucoup plus actif et adaptatif.

Ainsi, les approches actuelles soulignent la relation intime entre la cognition et l'action qui est apparente dans les interactions du cerveau et les dynamiques riches des réseaux de neurones. Dans ce contexte, la cognition n'est plus construite sur des modèles du monde 'universels' et indépendants du contexte, mais elle est sujette à des contraintes imposées par un changement perpétuel de l'environnement. En accord, les fonctions cognitives dépendraient du comportement cohérent de larges populations neuronales qui sont dynamiquement liées. En opposition aux traitements bottom-up, le concept de traitements top-down fait référence au fait que de nombreux aspects de la cognition et du comportement ne sont pas dirigés par les stimuli de manière réflexe, mais sont dans une large mesure basés sur des anticipations issues d'expériences antérieures.

### **2.2.1 Modèles des traitements top-down**

Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer ces traitements top-down. Un des modèles les plus couramment admis est fondé sur l'existence de connexions anatomiques en feedback : les prédictions sur les attributs des stimuli de l'environnement sont exprimées par des signaux se déplaçant le long de ces connexions en feedback allant des aires de haut niveau vers les aires de bas niveau. dans la hiérarchie de traitement (Grossberg, 1999). Cette théorie assume une complémentarité entre les voies ascendantes et descendantes dans les voies sensorielles, les premières permettant un filtrage adaptatif des signaux d'entrée et les dernières portant des signaux prédictifs (modèles des patterns anticipés qui doivent être comparés avec l'entrée). Dans ce modèle, l'aire inférieure qui est plus la plus proche de la périphérie sensorielle procure l'interface où sont comparées les données afférentes et les attentes en feedback. Dans ce modèle, l'origine du signal en feedback est située dans la même modalité sensorielle que celle qui traite les entrées montantes.

D'autres modèles plus récents postulent qu'il existe une communication entre plusieurs systèmes sensoriels et que les influences top-down proviennent des régions préfrontales et pariétales (Miller et Cohen, 2001; Desimone et Duncan, 1995). Les assemblées de neurones qui représentent les buts de l'action dans le cortex préfrontal procureraient ainsi des signaux modulateurs biaisant les circuits sensori-moteurs qui doivent opérer des sélections de réponse. Ainsi, les signaux préfrontaux assureraient un contrôle top-down sur les voies d'information au sein des boucles sensori-motrices spécifiques.

Enfin, certains modèles encore plus récents suggèrent que les synchronies des rythmes oscillatoires jouent un rôle important dans la représentation du contexte dans lequel surviennent les entrées sensorielles (Engel *et al.*, 2001). Dans ce cadre, la représentation d'objets mentaux est dépendante du rythme intrinsèque et des entrées sensorielles venant moduler ce rythme de fond. Par exemple, Damasio postule ainsi que les synchronies oscillatoires locales pourraient refléter l'influence de signaux top-down naissant des régions associatives de haut degré (Damasio, 1989). Ces signaux top-down pourraient à la fois lier et réactiver les contenus de bas niveau.

### **2.2.2 Corrélats neuronaux des traitements top-down**

La manière dont le cerveau exprime des prédictions et des attentes en terme de signaux neuronaux n'est pas parfaitement connue. Toutefois, de nombreuses études ont apporté des renseignements sur les effets des influences top-down sur le traitement de stimuli environnementaux.

Ainsi, il a été montré à de nombreuses reprises que le taux de décharge neuronale et le profil des réponses pouvait changer sous l'influence de l'attention, de la mémoire de travail et du contexte comportemental. Les modulations des réponses liées à l'attention sélective sont probablement les plus étudiées. De nombreuses études, utilisant des enregistrements unitaires ou l'imagerie fonctionnelle, ont établi que les fluctuations de l'attention peuvent influencer les niveaux d'activation neuronale : l'attention favorise les réponses pour les localisations ou attributs attendus, et supprime les réponses pour les stimuli non attendus (Desimone et Duncan, 1995; Kastner et Pinsk, 2004). Cet effet modulateur de l'attention est présent dès les cortex sensoriels primaires, bien que la force de cette modulation top-down du taux de décharge augmente clairement lorsque l'on progresse dans la hiérarchie. Les études en imagerie fonctionnelle ont indiqué que l'attention peut également moduler l'entraînement que des populations neuronales d'une région corticale exercent sur les cellules d'une autre région (Buchel et Friston, 1997). En complément de l'attention, d'autres facteurs top-down peuvent moduler les taux de décharge neuronale comme la familiarité avec le stimulus (Miller et Cohen, 2001), voire des influences trans-modalitaires (Haenny et Schiller, 1988).

Néanmoins, cet effet sur le taux de décharge des neuronales ne résume pas l'ensemble de l'histoire. Il existe de plus en plus d'études montrant que les effets modulateurs top-down peuvent influencer non seulement les taux de décharge neuronale, mais également la structure temporelle des réponses neuronales. Ceci est vrai à la fois pour les corrélations temporelles qui peuvent être mesurées entre différents neurones et le pattern de décharge oscillatoires de réponses individuelles. Ce dernier peut se produire dans différentes bandes de fréquence, mais est particulièrement évident pour les composantes fréquentielles supérieures à 20 Hz.

Ces effets de l'attention sur la structure temporelle des réponses sensorielles a initialement été observé à l'échelon cellulaire, et se généralise à l'ensemble des modalités étudiées. Par exemple,

Steinmetz et al. ont étudié l'effet des déplacements trans-modalitaires de l'attention chez des singes éveillés qui devaient diriger leur attention vers des stimuli visuels ou tactiles présentés simultanément (Steinmetz *et al.*, 2000). Pour une part importante des paires de neurones étudiées dans le cortex somatosensoriel secondaire, la synchronie dépendait fortement de l'attention du singe. Ainsi, si le singe déplaçait son attention vers la tâche visuelle, les corrélations temporelles diminuaient entre les cellules somatosensorielles.

Concernant le système visuel, Fries et al. ont observé un effet attentionnel fort sur le pattern temporel de réponse dans l'aire V4 chez le singe (Fries *et al.*, 2001b). Dans cette étude, deux stimuli étaient présentés simultanément sur un écran, l'un à l'intérieur des champs récepteurs des neurones enregistrés et l'autre à proximité. Le signal du LFP était enregistré en même temps que l'activité multi-unitaire. Les animaux devaient détecter des changements subtiles de l'un ou l'autre des stimuli. Si l'attention était portée vers le stimulus qui était traité par les cellules enregistrées, il y avait une augmentation marquée de cohérence locale dans la bande gamma (figure 2.7). De façon intéressante, cette modification de la synchronisation locale au sein de V4 n'était pas systématiquement associée à une modification du taux de décharge neuronale, et était souvent plus précoce (les modifications du taux de décharge n'avaient lieu qu'après 450 ms alors que les modifications de synchronisation étaient observés dès les 50 ms suivant la stimulation). Cette augmentation de synchronisation locale pourrait augmenter l'efficacité de l'entraînement des neurones de V4 sur leurs cibles post-synaptiques au sein du cortex inféro-temporal. En d'autres termes, elle permettrait une augmentation du gain synaptique efficient pour les stimuli signifiants. Très récemment, ces mêmes auteurs ont montré directement en enregistrant des couples de neurones unitaires de V4 que l'attention sélective augmente le couplage de l'activité unitaire dans la bande gamma (Fries *et al.*, 2008). D'autre part, si l'attention augmente la synchronisation entre les réponses neuronales induites par les stimuli, elle augmente aussi la synchronisation avant l'apparition des stimuli, traduisant possiblement une activité préparatoire plus efficiente. Dans une situation plus écologique, Bichot et al. ont étudié les réponses neuronales de V4 chez le singe lors de la recherche d'un stimulus visuel particulier au sein d'une scène visuelle complexe. Le singe était libre de chercher dans la scène un stimulus cible particulier défini par une forme, une couleur ou une conjonction des deux (Bichot *et al.*, 2005). Cette recherche peut nécessiter en théorie des mécanismes de traitement parallèles où l'ensemble des stimuli sont traités en même temps à la recherche du stimulus cible ou au contraire séquentiels, si chaque stimulus de la scène est étudié, et comparé au modèle du stimulus cible. Durant la période de recherche active, les neurones de V4 avaient des taux de réponse augmentés et synchronisaient leur activité dans la bande gamma quand le stimulus préféré dans leur champ récepteur présentait une caractéristique commune avec la cible, comme cela peut être attendu pour des mécanismes parallèles. Les réponses des neurones étaient également accrues lorsque des cibles candidates étaient choisies pour effectuer des saccades, reflétant un mécanisme de recherche visuelle sérielle. Cette étude suggère donc qu'en situation de recherche visuelle complexe, des mécanismes sériels et parallèles reflétés par

des modulations de synchronie gamma interviennent pour identifier une cible.

Ces effets montrent que l'attention sélective provoque une augmentation de cohérence au sein d'un groupe de neurones, traduisant un possible accroissement de la communication locale. Dans un sens strict, toutefois, ils ne montrent pas un lien direct entre l'augmentation de synchronisation et la réalisation efficace de la tâche. Néanmoins, des études récentes ont commencé à apporter des arguments en faveur de ce lien et suggèrent que les variations d'essai en essai de la force de la synchronisation sont prédictives de la performance perceptuelle. Taylor et al. ont ainsi montré que la synchronisation oscillatoire dans le cortex visuel prédit la réussite dans une tâche attentionnelle de suivi (Taylor *et al.*, 2005). Dans cette étude, les potentiels de champ proche ont été enregistrés avec des électrodes épidurales en regard de l'aire V4 pendant que les singes suivaient de façon continue les changements d'une forme dans le but de détecter une cible. La force de la synchronisation gamma était plus forte pour les essais correctement réalisés et plus faible pour les essais durant lesquels le singe répondait à un stimulus distracteur.

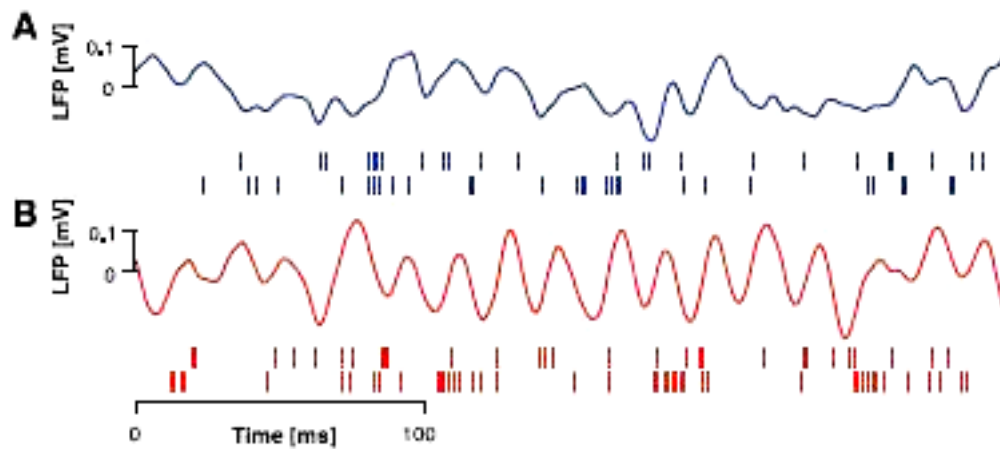


FIG. (2.7) – Effet de l'attention visuelle sélective sur le pattern de réponse des neurones de V4 chez le singe

La figure montre l'effet de l'attention sur la synchronisation oscillatoire entre les potentiels d'action et le potentiel de champ proche de deux électrodes de V4 séparées. Les modifications du signal brut de champ proche et l'activité multi-unitaire sont montrées alors que l'attention est portée vers le stimulus (B) ou détournée de celui-ci (A).

Il existe donc des arguments forts suggérant que l'attention sélective module la structure temporelle de l'activité des régions visuelles traitant des stimuli externes. Néanmoins, quelle est l'origine anatomique et la mécanisme de ces modulations d'activité top down des neurones sensoriels ? Cette question a été soulevée récemment par le travail de Buschman chez le singe (Buschman et Miller, 2007). Les auteurs ont enregistré l'activité neuronale de deux candidats, le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex pariétal, lors de processus attentionnels top-down et

bottom-up de recherche de cibles visuelles. Dans leur étude, deux conditions de présentation de stimuli visuels étaient utilisées : dans la condition bottom-up, des stimuli cibles très saillants étaient utilisés alors que dans la condition top-down, des stimuli cibles plus complexes (et basés sur la conjonction d'attributs élémentaires) étaient utilisés. Ces auteurs ont montré que dans la condition top-down, les neurones préfrontaux codaient la localisation de la cible en premier, tandis que les neurones pariétaux la signalaient plus tôt durant la condition bottom-up (figure ??). La synchronie entre les aires frontales et pariétales était plus forte dans les basses fréquences (22 à 34 Hz) durant les processus top-down et plus forte dans les hautes fréquences (35 à 55 Hz) durant les phénomènes bottom-up. Ce résultat suggère que les signaux top-down et bottom-up naissent respectivement des régions frontales et pariétales et que différents modes d'attention peuvent amplifier la synchronisation neuronale à différentes fréquences.

D'autre part, les réponses oscillatoires sont non seulement modulées localement au sein du système visuel mais il existe également des arguments en faveur de coopérations neuronales à longue distance lors de tâches visuo-motrices. A titre d'exemple, dans une étude de Roelfsema (Roelfsema *et al.*, 1997), l'activité neuronale a été enregistrée avec des électrodes dans divers sites des cortex visuels, pariétaux et moteurs. Les résultats montrent que la synchronisation des réponses neuronales se produit non seulement au sein du système visuel, mais aussi entre les régions visuelles et pariétales, ainsi qu'entre les régions pariétales et motrices. De façon importante, ces interactions à longue distance changent dans diverses situations comportementales. Une synchronisation neuronale précise entre les régions sensorielles et motrices se produit dans les périodes où le chat s'attend à l'apparition d'un stimulus, et s'accroît lors des phases où l'animal doit traiter de l'information visuelle attentivement pour produire une réponse motrice. Cette étude montre que les traitements top-down peuvent s'exprimer sous forme d'une modulation de la synchronisation et peut impliquer des relations entre régions cérébrales distantes. Des synchronies à basse fréquence (de 4 à 12 Hz) dépendantes des contingences comportementales entre les régions pariétales (aire 7) et visuelles (aire 17) ont également été mises en évidence dans des tâches de GO NO/GO chez le chat (von Stein *et al.*, 2000). Pour les stimuli nouveaux, des interactions dans la bande gamma étaient observées. Cette étude suggère que les synchronies à courte distance dans le système visuel (dans des circuits mono-synaptiques) s'opèrent plutôt dans hautes fréquences gamma, tandis que les synchronies à longue distance (dans des circuits polysynaptiques) s'opèrent plutôt dans les basses fréquences de 4 à 12 Hz. Certaines études ont également montré des synchronisations oscillatoires au sein du cortex pariétal lors de tâches visuo-motrices. Par exemple, au sein du sillon intra-pariétal, le degré de cohérence dans la bande gamma peut coder la localisation de la cible d'une saccade différée (Pesaran *et al.*, 2002). Scherberger *et al.* ont étendu cette découverte aux régions du cortex pariétal impliquées dans la préhension par le bras. Ces auteurs ont montré récemment que la cohérence dans la bande gamma entre les réponses neuronales et les potentiels de champ proche reflète la direction de mouvements du bras dans une tâche de pointage différée incluant 8 mou-

vements de pointage possibles (Scherberger *et al.*, 2005). Ces résultats montrent que le couplage oscillatoire local prédit la direction du mouvement qui va être sélectionné comme mouvement cible.

### **Effets top-down sur le pattern temporel de l'activité cérébrale basale**

Les données présentées ci-dessus sont compatibles avec l'idée que les modulations top-down de l'information sensorielle peuvent se traduire par des modifications dépendantes du contexte du pattern temporel des réponses neuronales.

En complément des modulations de l'activité évoquée par un stimulus, les facteurs top-down peuvent aussi agir avant l'apparition du stimulus, ou durant les états d'attente ou d'anticipation (Kastner *et al.*, 1999). Les facteurs top-down peuvent même jouer un rôle en l'absence complète de tout stimulus externe, comme cela a été montré, par exemple, dans les études d'imagerie mentale (Goebel *et al.*, 1998). Ces études montrent que l'activité neuronale peut être modulée par des facteurs purement intrinsèques. Les fluctuations spontanées de l'excitabilité corticale pourraient constituer des signaux de biais qui jouent un rôle de priming, permettant un traitement plus ou moins efficace de l'information afférente.

Si l'activité de fond reflète des états ordonnés d'activité endogène (ou des influences top-down dans leur sens le plus large), elle devrait présenter des patterns hautement spécifiques, reflétant l'architecture fonctionnelle des réseaux, les traces laissées par des stimuli antérieurs ou les constituants d'un comportement planifié. De fait, en utilisant l'imagerie optique, une étude récente a montré que l'activité spontanée du cortex visuel du chat est hautement coordonnée à travers de larges assemblées de neurones (Tsodyks *et al.*, 1999). Cette coordination est spécifique de certains attributs, si bien que les décharges spontanées de neurones individuels sont synchronisées à celles d'autres cellules ayant des préférences d'orientation similaires (Tsodyks *et al.*, 1999). Ces patterns d'activité cohérente peuvent couvrir plusieurs millimètres de surface corticale, indiquant que des interactions à large échelle sont possibles même en l'absence d'entrée visuelle. D'autre part, ces fluctuations peuvent largement rendre compte de la variabilité des réponses évoquées par une stimulation visuelle (Arieli *et al.*, 1996). Ces données montrent que l'activité spontanée contient de l'information structurée et qu'elle joue donc un rôle important dans les fonctions corticales.

Des patterns spécifiques de cohérence de l'activité spontanée ont ainsi été démontrés dans les études qui ont recherché des corrélations temporelles entre des neurones distants en utilisant des enregistrements multi-sites. Ainsi, lors de l'attente de stimuli visuels, des oscillations de haute fréquence peuvent être enregistrées dans le cortex visuel, reflétant l'état d'anticipation de l'animal. D'autre part, Fries *et al.* ont montré la spécificité topographique de ces effets d'anticipation au sein du système visuel, qui ne sont présents que dans les régions traitant les stimuli attendus (Fries *et al.*, 2001b). Cette spécificité spatiale de l'activité gamma montre qu'elle n'est



pas simplement liée à un effet global, dépendant par exemple de la vigilance.

La synchronie de l'activité basale observée au niveau des potentiels de champ proche indique que les fluctuations infraliminaires du potentiel membranaire de différents neurones pourraient être cohérentes. De fait, une confirmation directe de cette hypothèse a été obtenue par Lampl *et al.*, qui ont enregistré l'activité intracellulaire de paires de neurones du cortex visuel *in vivo* chez le chat (Lampl *et al.*, 1999). Ces auteurs ont observé, dans presque toutes les paires de neurones enregistrées, une forte synchronisation des fluctuations des potentiels de membrane. Ces changements coordonnés de l'excitabilité infraliminaire pourraient être importants pour assurer un 'priming' spécifique du réseau local pour des entrées spécifiques, et pourraient correspondre à la trace neuronale des prédictions top-down.

### **Pouvoir prédictif de de la synchronie**

Engel *et al.* ont postulé que les facteurs top-down lors des états d'attente ou d'anticipation pourraient s'exprimer par une modulation de la structure temporelle de l'activité précédant l'apparition des stimuli (Engel *et al.*, 2001). Cette hypothèse implique que l'activité basale doit avoir un pouvoir prédictif, et donc que certaines de ses caractéristiques sont corrélées avec les choix perceptuels subséquents ou d'autres traces comportementales. De fait, cette prédiction a été démontrée à la fois dans les études d'imagerie fonctionnelle et les études en micro-électrodes.

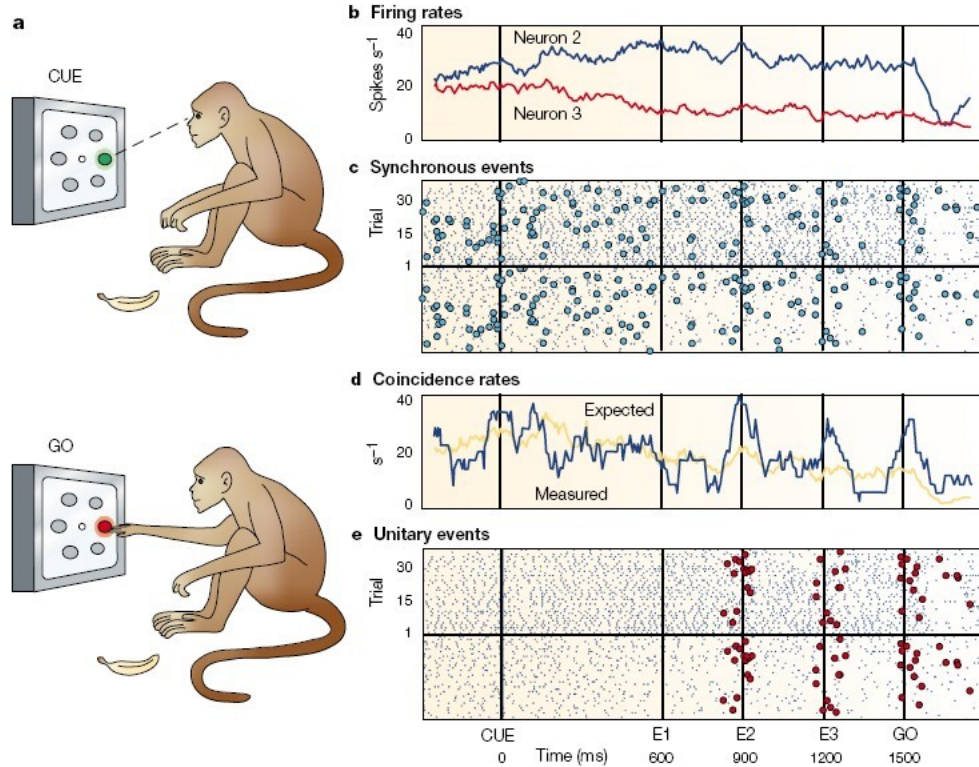
Durant les états d'attente d'un stimulus, les taux de décharge spontanés dans les aires V2 et V4 du singe augmentent quand l'attention est dirigée à l'intérieur du champ récepteur des neurones enregistrés (Luck *et al.*, 1997). De tels déplacements des niveaux d'activité basale pourraient refléter des signaux top-down qui créent un biais en faveur des stimuli qui vont apparaître à une localisation attendue.

Chez l'homme, les études en imagerie fonctionnelle ont montré des augmentations d'activité indépendants des stimuli durant l'attente, qui peuvent aussi être interprétés comme exprimant des influences top-down (Kastner *et al.*, 1999). Des conclusions similaires peuvent être conduites à partir des études de l'activité durant les périodes de délai dans les tâches de mémoire de travail (Wang, 2001). De nombreuses études ont montré que l'activité soutenue durant les tâches avec réponse différée peut coder d'une manière spécifique les stimuli cibles attendus. Des neurones qui produisent une telle activité soutenue ont été trouvés dans de nombreuses aires associatives, incluant le cortex préfrontal, le cortex pariétal postérieur et le cortex inférotemporal, ou dans des structures sous-corticales (Hikosaka *et al.*, 1989). Des modulations prédictives similaires ont été trouvées lors de l'attente d'une récompense (Breiter *et al.*, 2001).

Dans un autre domaine, il a été montré des changements de l'activité basale dans le système moteur lors de la préparation à l'exécution de mouvements spécifiques (Crammond et Kalaska, 2000). Ces changements de niveau d'activité durant les états préparatoires peuvent refléter des processus spécifiques, comme la sélection d'une réponse, la spécification de paramètres ciné-

tiques du mouvement ou la coordination de populations neuronales.

Là encore, les changements du taux de décharge ne résument pas l'ensemble de l'histoire : des études récentes montrent que les modulations de la synchronie neuronale peuvent revêtir un caractère prédictif. Les neurones moteurs et prémoteurs présentent des décharges synchronisées durant les périodes de délai préparatoires (Riehle *et al.*, 2000). Riehle *et al.* ont montré, dans une tâche de pointage différée, que la synchronie est particulièrement forte lorsque le singe attend le signal GO (Riehle *et al.*, 1997). De façon intéressante, lorsque le signal GO apparaît après des périodes prolongées d'attente, le nombre d'évènements significatifs synchronisés s'accroît dans la période de délai et la synchronie des décharges devient plus précise lorsque le signal GO s'approche (figure 2.8). Ceci suggère une relation entre l'attente croissante dirigée vers un stimulus et la synchronisation de l'activité dans le réseau. De plus, le niveau de synchronie prédit clairement à la fois la performance et le temps de réaction de l'animal. Dans la plupart des cellules enregistrées, les changements de synchronie dans l'attente n'étaient pas accompagnés par des modulations similaires du taux de décharge.



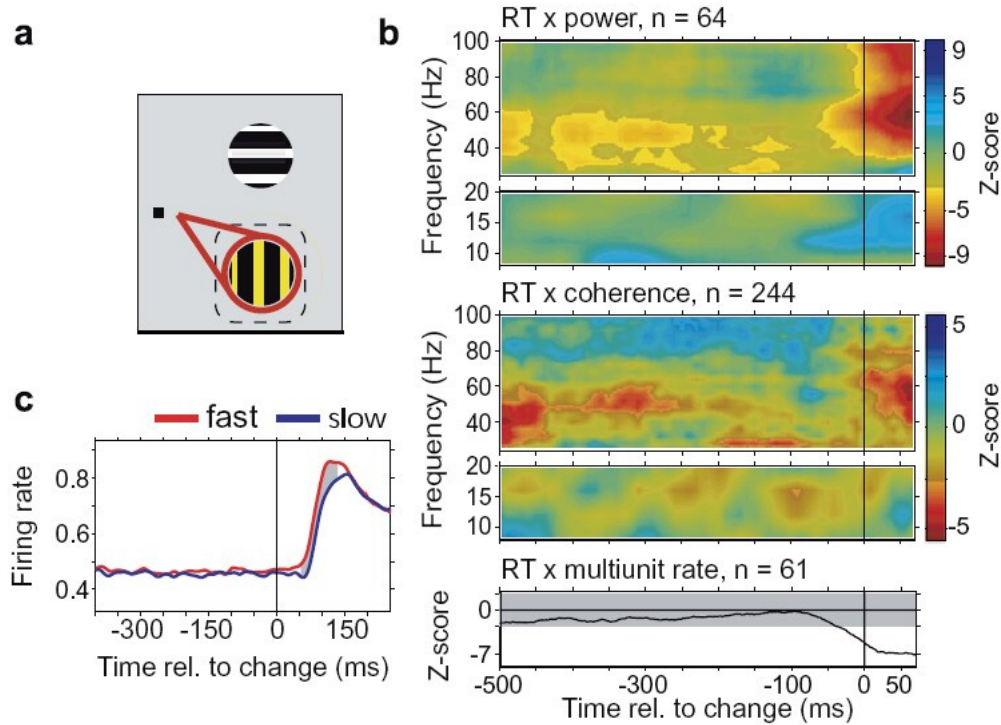
**FIG. (2.8) – Modulations de l'activité neuronale basale dans le système moteur dans l'attente d'un stimulus chez le singe**

a) La figure montre l'activité neuronale lors de l'attente d'un signal GO indiquant que le singe doit appuyer sur un écran après apparition d'un indice. b) Evolution du taux de décharge de deux neurones du cortex moteur primaire durant l'attente. E1, E2 et E3 indiquent des moments de forte probabilité d'apparition du signal GO c) Représentation des événements synchronisés de ces deux neurones d) Comparaison du taux de coïncidence attendu et observé e) Analyse des événements unitaires. Pour chaque période, la différence statistique entre le taux de coïncidence attendue et observée est calculée. Les époques où un excès de coïncidence est observé sont marquées par un point bleu.

L'augmentation de la synchronie durant la préparation est souvent marquée par des patterns oscillatoires (Donoghue *et al.*, 1998). Ainsi, les neurones corticaux moteurs peuvent présenter des oscillations haute fréquence (béta et gamma) qui sont particulièrement fortes et synchronisées durant l'attente des signaux GO, et qui deviennent plus faibles et moins synchronisées pendant l'exécution du mouvement. De plus, les signaux préparatoires sont cohérents sur de grandes distances dans le cortex moteur, suggérant que les processus top-down durant la planification et la sélection de réponse nécessitent une coopération à large échelle.

Une autre étude de Liang *et al.*, a étudié la cohérence entre des sites préfrontaux chez des singes réalisant une tâche de discrimination de patterns visuo-moteurs. Durant l'attente du stimulus visuel, les sites préfrontaux forment un réseau à large échelle synchronisé sur un mode béta (Liang *et al.*, 2002). Le degré de synchronie entre les sites d'enregistrement était hautement corrélé avec les temps de réponse de l'animal.

L'effet comportemental des processus top-down peut se traduire par une accélération des temps de réaction. Ainsi, certaines études ont suggéré que la cohérence d'activité dans les premiers relais visuels est corrélée avec l'efficacité de la transmission de l'information vers les étapes ultérieures du traitement concerné dans la planification motrice. Récemment, Womelsdorf et al. ont étudié la relation entre la synchronisation oscillatoire et la vitesse de détection d'un changement d'un stimulus sur laquelle l'attention est portée (Womelsdorf *et al.*, 2006). Les auteurs ont enregistré l'activité de neurones de V4 chez le singe en réponse au changement de couleur d'une cible visuelle. Le niveau de synchronisation oscillatoire gamma au sein de V4 avant changement du stimulus prédisait la vitesse de détection du changement (figure 2.9). D'autre part, les fluctuations d'essai en essai du temps de réaction prédisait la variabilité comportementale estimée par le temps de réaction, à la différence du taux de décharge moyen des neurones. Le niveau de cohérence dans la bande gamma pourrait ainsi favoriser l'intégration sensorimotrice. En complément, toutes les mesures de l'activité neuronale post-stimulus étaient significativement corrélées avec la vitesse de détection du changement. Ainsi la synchronisation gamma pourrait directement améliorer la signalisation des événements significatifs et permettrait ainsi de raccourcir la latence des réponses neuronales.



**FIG. (2.9) – Effets des variations du niveau de synchronisation au sein de l'aire V4 sur les processus d'intégration visuo-moteurs chez le singe**

a) Les singes devaient fixer une croix et diriger leur attention vers deux stimuli en mouvement, l'un à l'intérieur du champ récepteur et l'autre à l'extérieur. Le singe devait détecter le changement de l'un des stimuli (temps 0 ms). b) Corrélation entre l'activité neuronale et la latence de détection du changement de la cible. Les corrélations sont exprimées en Z-score et sont calculées pour le temps de réaction (TR) et le niveau d'énergie du potentiel de champ proche (haut), pour la cohérence taux de décharge/potentiels de champ proche et TR (milieu) et pour le taux de décharge avec le TR (bas). c) Taux de décharge des neurones pour les essais avec un temps de réaction rapide (rouge) ou lent (bleu).

L'activité présente à l'état basal influence le traitement sensoriel en biaisant la cohérence des décharges neuronales induites par les stimuli. Ceci a bien été montré par Fries et al. dans le système visuel, qui ont enregistré des paires de neurones (Fries *et al.*, 2001a). Les neurones de chaque paire peuvent présenter des corrélations de leur latence de réponse en réponse à la présentation de stimuli flashés dans leur champ récepteur. Cette synchronie de réponse dépend de la dynamique de l'activité basale, et se produit uniquement quand le réseau présente des oscillations gamma cohérentes dans l'époque qui précède la réponse. La phase de ces oscillations gamma prédit la latence absolue de la réponse neuronale. Les oscillations de basse fréquence, au contraire, vont de pair avec une décroissance de l'ampleur de la synchronisation de latence et une augmentation de la latence absolue des réponses. Ces données suggèrent que les fluctuations du potentiel membranaire pourraient définir des 'fenêtres de dépolarisation' durant lesquelles l'arrivée des entrées sont plus effectives que durant les états hyperpolarisés. En conséquence, la latence et la synchronisation des réponses neuronales induites par un sti-

mulus visuel dépend de cet état basal.

### 2.2.3 Oscillations et synchronies dans les traitements top down : études chez l'homme

Depuis une quinzaine d'années, le rôle des oscillations et synchronies dans les traitements top-down a fait l'objet d'études en EEG et en MEG (Magnétoencéphalographie) chez l'homme. Ces études, bien que d'une précision spatiale inférieure à celle des enregistrements réalisés chez l'animal, a permis de largement confirmer les données obtenues chez l'animal et d'étudier des processus cognitifs complexes difficilement testables chez l'animal. D'autre part, les études de surface permettent une exploration homogène et exhaustive du cortex cérébral et sont donc bien adaptées à la mise en évidence de synchronies à longue distance.

#### Oscillations et synchronies lors de la reconnaissance d'objets

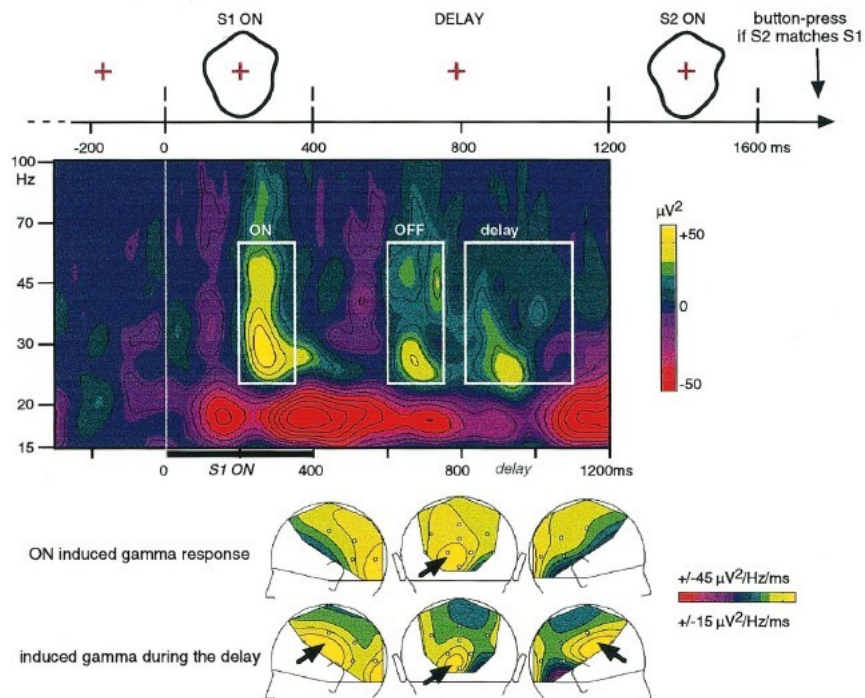
Dans une série d'études pionnières, Tallon-Baudry et Bertrand ont étudié les processus neuro-naux en oeuvre lors de la représentation mentale d'objets visuels nécessitant à la fois des processus bottom-up et top-down. Les auteurs ont utilisé une version modifiée de l'image d'un chien Dalmatien, présentée à des sujets lors d'une étude EEG de scalp (Tallon-Baudry *et al.*, 1997). Quand les sujets naïfs (c'est à dire ne l'ayant jamais rencontrée) voyaient cette image, ils la percevaient comme une image sans signification, et généraient une faible réponse gamma induite. Quand les sujets étaient entraînés à détecter le chien dans l'image, ils cherchaient activement celui-ci dans toutes les images contenant des tâches noires. Ils activaient ainsi une représentation mentale de ce chien et la comparait par rapport à l'image présentée. Cette représentation interne induisait l'apparition d'une réponse gamma.

De façon proche, Keil et al. ont étudié la perception d'objets visuels complexes (objets visuels bistables) en EEG de scalp et ont montré que la formation d'un percept est associée à la genèse d'oscillations dans un réseau distribué dans des régions occipitales (Keil *et al.*, 1999).

Si ces oscillations gamma induites sont effectivement liées à la représentation d'objets visuels, leur timing devrait être modulé par la difficulté de la tâche perceptive. Cette hypothèse a pu être vérifiée par Martinovic et al., qui ont montré que lorsque les objets présentés sont plus difficiles à reconnaître (et donc que le temps de réaction est retardé), la latence de la réponse gamma est retardée alors que celle de la réponse précoce évoquée ne varie pas (Martinovic *et al.*, 2007).

D'autre part, si cette réponse est bien liée à la représentation d'objets internes, elle devrait également être présente lors du maintien d'un objet mental en mémoire à court-terme. Pour répondre à cette question, Tallon-Baudry et al. ont étudié l'activité EEG lorsque des sujets réalisaient une tâche d'appariement différé. Une première forme était présentée, puis une seconde

après un délai de 800 à 1600 ms (Tallon-Baudry *et al.*, 1998). La tâche du sujet était de répondre lorsque les deux formes étaient parfaitement identiques. Les sujets devaient donc garder une image mentale de la forme durant le délai. Des oscillations gamma et bêta soutenues de 15 à 20 Hz apparaissaient lorsque l'image de la première forme était activement maintenue en mémoire à court-terme, et disparaissait dans la tâche contrôle où aucun processus mnésique n'était nécessaire (figure 2.10). Ces oscillations gamma et bêta apparaissaient en regard des électrodes occipitales et frontales, en accord avec l'anatomie fonctionnelle de la mémoire visuelle déjà connue.



**FIG. (2.10) – Activité gamma induite et maintenue en mémoire à court-terme d'un objet mental**

Les sujets devaient réaliser une tâche d'appariement différé : une première cible est présentée, suivie par une seconde cible après un délai. Les sujets devaient signaler lorsque les deux formes étaient identiques. En regard de l'électrode O1, 3 bouffées oscillatoires gamma sont enregistrées, l'une à 280 ms (réponse ON), l'autre à 700 ms (réponse OFF) et la dernière durant le délai. Une autre composante gamma bifrontale est obtenue durant le délai. Dans une condition contrôle non représentée sans composante mnésique, la bouffée gamma durant le délai n'est pas observée.

### Oscillations gamma et synchronies lors de processus attentionnels

Les travaux cités plus haut suggèrent que les oscillations gamma pourraient jouer un rôle dans la représentation d'objets visuels. Une autre hypothèse fonctionnelle proposée stipule que ces oscillations sont le témoin de processus attentionnels. De fait, plusieurs études en EEG et MEG ont montré que les oscillations gamma sont dépendantes de l'attention portée aux stimuli. Par

exemple, Gruber et al. ont montré que l'attention spatiale sélective augmente l'amplitude des réponses gamma de 35 à 51 Hz des régions pariéto-occipitales contralatérales à des stimuli (Gruber *et al.*, 1999). De même, Muller et al. ont montré que l'attention portée sur la couleur de stimuli visuels amplifie les réponses gamma visuelles induites survenant entre 290 et 380 ms (Muller et Keil, 2004).

D'autre part, il a été montré que l'encodage efficace de stimuli en mémoire à court-terme est associé à la synchronisation sur un mode gamma des activités neuronales liées au stimulus. Ainsi, une étude MEG a montré que l'activité gamma prédit le succès de l'encodage en mémoire déclarative. La capacité à mémoriser des images de constructions et de paysages est associée à l'apparition d'oscillations gamma occipitales de 60 à 90 Hz lors de l'encodage (Osipova *et al.*, 2006). Ces résultats sont illustrés sur la figure 2.11. Ces activités haute fréquence pourraient intervenir dans la mémorisation des stimuli via des facteurs attentionnels. En effet, la synchronisation neuronale des représentations dans les régions sensorielles induite par l'attention résulte en un entraînement plus important des régions situées en aval (Salinas et Sejnowski, 2001). Cet effet d'entraînement favorise les mécanismes de plasticité synaptique.



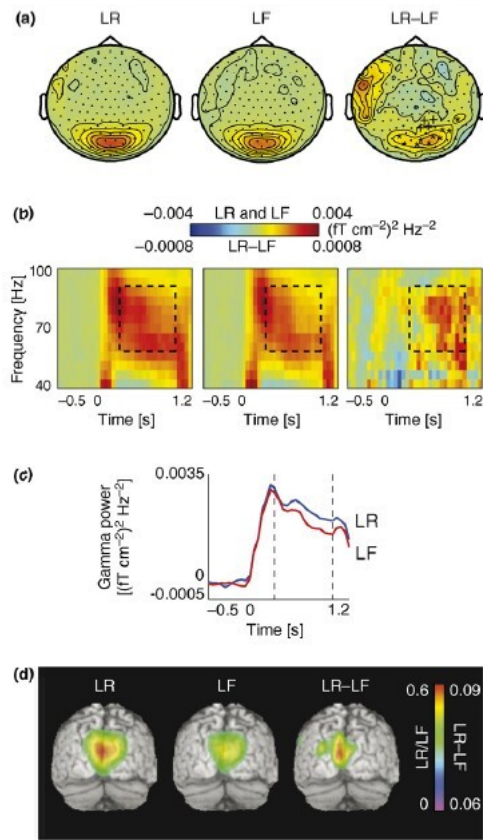


FIG. (2.11) – *Activité gamma induite et encodage de stimuli visuels*

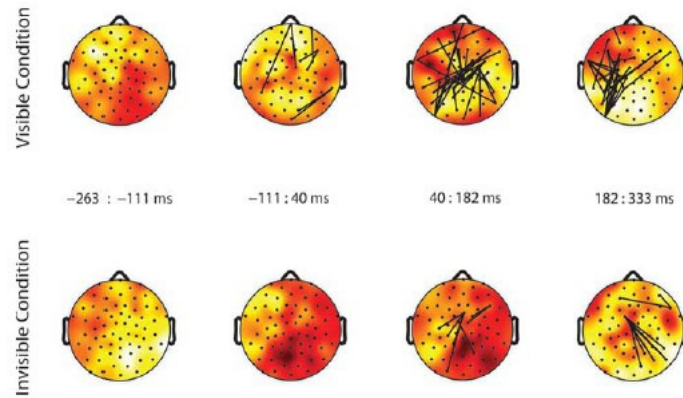
a) Topographie de l'activité gamma de 60 à 90 Hz pour les stimuli visuels mémorisés (LR) et non mémorisés (LF). b) Représentations temps-fréquence moyennes des réponses aux stimuli mémorisés et non mémorisés. c) Décours temporel de l'activité gamma après la présentation des stimuli. d) Sources de l'activité gamma liée à la mémorisation des stimuli.

Dans le but d'individualiser la spécificité fonctionnelle des réponses oscillatoires, Vidal et al. ont étudié en MEG les réponses associées aux processus de liage perceptif et d'attention focalisée (Vidal *et al.*, 2006). Les auteurs ont ainsi pu montrer que le processus de liage est plutôt associé à des modulations des oscillations gamma de 70 à 120 Hz occipitales, tandis que l'attention focalisée module plutôt les oscillations gamma de 44 à 66 Hz pariétales. Cette étude suggère donc qu'il existe des spécialisations fonctionnelles au sein des réponses gamma visuelles, dont les modulations peuvent traduire aussi bien des processus attentionnels que représentationnels.

Ces travaux ont donc montré que l'attention module les réponses de haute fréquence locales des régions cérébrales impliquées dans un traitement visuel. L'effet de l'attention peut également se manifester par des modulations de l'activité basale du cerveau dans l'attente de stimuli. A l'instar des études chez l'animal, plusieurs études ont montré que le niveau de synchronisation dans la bande gamma à longue distance avant apparition d'un stimulus visuel difficilement détectable prédit la performance perceptuelle, évaluée par la détectabilité, le

temps de réaction ou la fiabilité des réponses (Gonzalez Andino *et al.*, 2005; Hanslmayr *et al.*, 2007). A l'inverse, la performance est négativement corrélée avec le niveau de synchronisation dans la bande alpha pré-stimulus.

Les études chez l'homme ont également permis d'étudier des processus cognitifs complexes comme l'accès à la conscience de stimuli sensoriels. La perception consciente est volontiers associée à un traitement attentionnel top-down des stimuli. Il a été proposé que la perception consciente dépend de la synchronisation transitoire d'assemblées neuronales largement distribuées (Singer, 2001; Thompson et Varela, 2001; Engel *et al.*, 1999). La signature neuronale de la perception inconsciente serait une propagation locale de l'activité neuronale le long des voies sensorielles, tandis que la perception consciente nécessiterait une coordination globale à longue distance de l'activité neuronale (Dehaene *et al.*, 2006). De fait, la synchronie dans la bande bêta et gamma est accrue pour les stimuli perçus consciemment. Récemment, Melloni *et al.* ont étudié les synchronisations gamma à longue distance chez l'homme en EEG de scalp lors de présentations de mots vus ou non vus dans une tâche d'appariement différé (Melloni *et al.*, 2007). Les mots perçus et non perçus induisaient une augmentation similaire d'énergie gamma locale, mais seuls les mots perçus induisaient une synchronisation à longue distance transitoire entre des régions cérébrales largement séparées. Après cette période transitoire, les mots perçus induisaient (1) des bouffées theta oscillatoires en regard des régions frontales durant le maintien de l'information, (2) une augmentation de la composante évoquée P300, et (3) une augmentation d'énergie et de synchronie des oscillations gamma avant la présentations des mots tests (figure 2.12). Les auteurs proposent que l'accès à la conscience est lié à une augmentation précoce et transitoire de la synchronie de l'activité oscillatoire dans la bande gamma. Enfin, très récemment, Wyart *et al.* ont cherché à dissocier l'activité neuronale liée aux processus attentionnels et celle liée à la prise de conscience de stimuli visuels (Wyart et Tallon-Baudry, 2008). Dans ce paradigme, les auteurs ont présenté des stimuli visuels difficilement perceptibles à des sujets dans une localisation spatiale qui était attendue ou non. Ces stimuli pouvaient être consciemment perçus ou non perçus. Ce paradigme a révélé que l'accès à la conscience visuelle et l'attention spatiale modulaient des composantes fréquentielles distinctes au sein de la bande gamma de 30 à 150 Hz. Qu'ils soient attendus ou non, les stimuli vus consciemment induisaient une augmentation d'énergie gamma de fréquence moyenne en regard du cortex visuel contralatéral, tandis que l'attention spatiale modulait l'activité gamma de haute fréquence. Les auteurs postulaient que deux processus indépendants contribuent à l'expérience visuelle subjective, l'un reflétant la prise de conscience en elle-même et l'autre reflétant l'attention spatiale.



**FIG. (2.12) – Synchronisation de l'activité gamma et accès à la conscience**

La figure montre la topographie de l'énergie gamma induite et de la synchronie de phase dans la bande gamma pour des mots perçus (haut) ou non perçus (bas). La couleur du fond indique l'énergie gamma induite moyenne dans la bande 50 à 57 Hz. Chaque figure représente la moyenne dans une période de 150 ms. Le temps 0 indique la présentation du mot. Les lignes connectant les paires d'électrodes montrent la présence d'une synchronisation significative, entre elles.

Le lien entre les réponses oscillatoires et les processus attentionnels est bien illustré par les études portant sur le phénomène de "l'attentional blink". Ce phénomène représente l'incapacité à détecter la seconde de deux cibles visuelles présentées rapidement de façon successive lorsque les deux cibles sont séparées par moins de 500 ms. Il est admis que la capture attentionnelle opérée par la première cible empêche le traitement complet de la seconde cible. Cette incapacité à détecter la seconde cible a été associée avec une synchronisation de phase réduite dans la bande bêta dans un réseau à large échelle incluant les régions fronto-pariétales (Gross *et al.*, 2004; Nakatani *et al.*, 2005). La synchronisation bêta pour les cibles perçues est représentée sur la figure 2.13. Dans une étude séparée, il a été montré qu'une augmentation de synchronisation dans la bande gamma prédit une détection correcte de la seconde cible (Kessler *et al.*, 2006). Ces résultats suggèrent que la synchronisation bêta et/ou gamma durant le traitement des cibles pourrait favoriser un processus intégratif efficace au sein d'un large réseau attentionnel distribué.

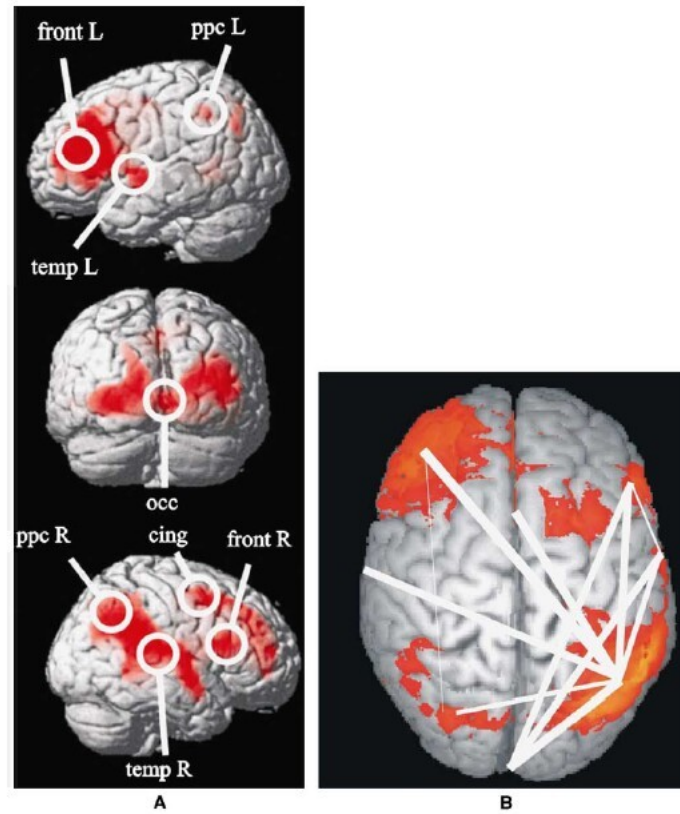


FIG. (2.13) – Activités oscillatoires bêta à longue distance et phénomène de "l'Attentional Blink" en MEG

La figure montre en A) les régions génératrices d'activités oscillatoires bêta pour les cibles correctement reconnues et B) leurs interactions.

## Chapitre 3

# Activités haute fréquence et EEG intracérébral chez l'homme

### 3.1 EEG intracérébral chez l'homme : contexte des enregistrements

Comme nous l'avons vu dans les deux chapitres précédents, les études électrophysiologiques chez l'animal ont donc montré que les activités neuronales de haute fréquence constituent un mode de traitement largement réparti dans les structures corticales. Une des caractéristiques essentielles de ces activités est leur lien avec les mécanismes de coopération neuronale à plus ou moins large échelle.

Néanmoins, pour des raisons méthodologiques évidentes, les processus cognitifs les plus complexes, supposés nécessiter des coopérations neuronales à large échelle, ne peuvent être étudiés chez facilement l'animal. Les études EEG et MEG chez l'homme ont donc logiquement été le centre de nombreuses études portant sur la cognition et les activités haute fréquence. Là encore, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, ces activités neuronales se sont révélées être présentes dans de nombreuses régions cérébrales et processus cognitifs, en particulier liés à des processus top-down.

Le lien potentiel entre les études unitaires ou multi-unitaires réalisées chez l'animal et les études en EEG de scalp et en MEG chez l'homme ne peut être établi avec certitude, les tailles des populations neuronales visées à ces deux niveaux étant très différentes. Contrastant avec ces enregistrements standard en EEG de scalp, les enregistrements EEG intracrâniens sont réalisés avec des électrodes directement implantées dans le cerveau de certains patients (Guenot *et al.*, 2001). Les enregistrements intracrâniens humains mesurent généralement les potentiels de champ proche et occasionnellement des potentiels d'action. Ils ont été introduits à la fin des années 1940 à des fins diagnostiques et thérapeutiques et sont toujours couramment utilisés. De tels enregistrements sont principalement obtenus chez des patients souffrant d'épilepsie partielle pharmacorésistante, mais ils sont également obtenus chez les patients parkinsoniens ou souffrant de pathologies des ganglions de la base. Chez les patients épileptiques, les électrodes

peuvent être laissées en place pendant quelques semaines, dans l'attente de crises spontanées, qui donnent alors des renseignements très précis sur l'origine anatomique des crises. C'est durant cette période que peuvent être réalisés des tâches cognitives avec enregistrement continu de l'EEG si les patients donnent leur consentement.

Bien évidemment, la sélection des sites d'enregistrement de même que la durée d'enregistrement, sont répondent uniquement à des problématiques cliniques, sans référence avec ces projets de recherche. Toutefois, ils représentent une possibilité unique d'enregistrer l'activité cérébrale durant des processus cognitifs.

## **3.2 Activités spontanées haute fréquence en EEG intracérébral chez l'homme**

Très peu d'études ont été dévolues à ce sujet. Utilisant des enregistrement intracérébraux chez l'homme, Cantero et al. ont étudié la distribution topographique de l'énergie et de la cohérence gamma locales et à longue distance au sein du néocortex et de l'hippocampe durant différents stades de vigilance (Cantero *et al.*, 2004). Les auteurs ont montré qu'il existait une plus grande variabilité de l'énergie dans la bande gamma entre différents territoires corticaux cortical durant l'éveil que durant le sommeil. De plus, la cohérence locale dans la bande gamma (au sein d'une région corticale) et à longue distance (entre différents territoires corticaux) étaient significativement plus grande durant l'éveil que durant le sommeil. Ces données suggèrent l'existence d'un lien fonctionnel entre différents niveaux de vigilance et le niveau de couplage dans la bande gamma chez l'homme.

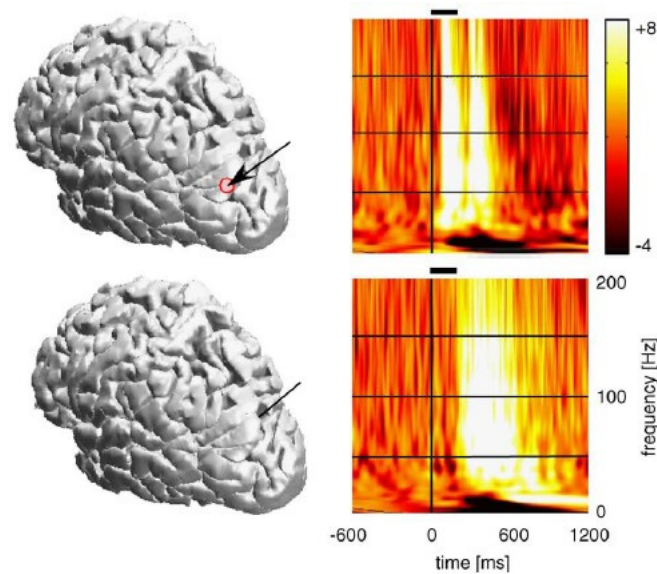
## **3.3 Activités haute fréquence en EEG intracérébral chez l'homme et processus cognitifs**

Alors que la place de l'enregistrement des réponses évoquées intracérébrales chez l'homme est bien établie, relativement peu d'études ont étudié les activités haute fréquence lors de processus cognitifs chez l'homme. Schématiquement, ces études ont débuté à la fin des années 1990 et se sont progressivement répandues depuis le début des années 2000. La majorité d'entre elles a concerné l'étude de processus sensori-moteurs. Dans cette partie, nous allons décrire les principales études ayant trait aux processus visuels et cognitifs de haut degré liés aux travaux que nous avons réalisés dans ce travail de thèse.

### 3.3.1 Intégration visuelle, mémoire de travail et activités haute fréquence

En 2000, Lachaux et al. ont cherché à déterminer si des réponses gamma pouvaient être enregistrées lors de processus de discrimination visuelle avec une haute précision spatiale et temporelle, et à quantifier leur modulation en fonction des processus étudiés (Lachaux *et al.*, 2000). Les auteurs ont enregistré ces réponses chez deux patients épileptiques lors de la détection de figures de Kanizsa à l'aide du même paradigme que celui utilisé par Tallon Baudry en EEG de scalp en 1996. Les stimuli étaient donc constitués de triangles réels, triangles imaginaires ou de figures sans signification. Les auteurs ont pu montrer que la perception de triangles réels ou imaginaires induisait la genèse de réponse de haute fréquence en courtes bouffées de distribution focale. Ces bouffées duraient typiquement moins de 200 ms et étaient de latence variable d'essai en essai et variables suivant la structure anatomique. Cette étude a permis de montrer l'existence de réponses de haute fréquence évoquées et induites (c'est à dire de latence et phase variables d'essai en essai) focales dans le système visuel, pendant possibles des réponses connues chez l'animal. Elle a également permis de montrer la parenté des réponses enregistrées en EEG de scalp et celles enregistrées en EEG intracérébral. En particulier, les réponses gamma induites se produisaient avec une latence comparables, débutant 150 ms après la stimulation et duraient environ 150 ms.

En 2005, ces mêmes auteurs ont étudié les réponses neuronales lors de la présentation de stimuli visuels à type de visages et leurs synchronisations à longue distance (Lachaux *et al.*, 2005). Les stimuli induisaient de fortes modulations dans la bande gamma (40 Hz à 200 Hz) dans des sites sélectifs occipitaux, pariétaux et temporaux, et en particulier dans le gyrus fusiforme, le gyrus occipital latéral et le sillon intra-parietal (figure 3.1). Les sites occipitotemporaux étaient les premiers à être activés, rapidement suivis des sites pariétaux, tandis que des portions du cortex visuel semblaient se désactiver temporairement. Des coopérations neuronales sous forme de corrélations de l'amplitude des réponses ont également été mises en évidence entre des sites distants de la voie visuelle ventrale et de la voie visuelle dorsale ainsi que des synchronies de phase du signal dans la bande bêta le long de la voie visuelle ventrale. A nouveau, cette étude confirmait la présence de réponses de haute fréquence robustes au sein du cortex visuel et la spécificité anatomique des réponses.



**FIG. (3.1) – Activités haute fréquence dans le système visuel en réponse à la présentation de visages**  
 La figure montre les réponses neuronales oscillatoires de haute fréquence induites par la présentation de visages flashés. Les cartes temps-fréquence montrent l'augmentation d'énergie induite par les stimulations pour deux sites, l'un situé dans le gyrus occipital latéral (haut) et l'autre dans le sillon intra pariétal (bas).

De même, Klopp et al. ont présenté à des patients une série de stimuli à type de mots ou de visages ; les patients devaient détecter les items présentés pour la première fois (Klopp *et al.*, 2000). Ces stimuli induisaient une augmentation de cohérence sélective pour les visages 200 ms après la présentation des stimuli entre le gyrus fusiforme et plusieurs régions au sein du lobe temporal droit, du lobe pariétal, et de régions rolandiques. Cette augmentation de cohérence s'étendait sur une bande fréquentielle de 5 à 45 Hz. Les auteurs ont mesuré que la différence de phase du signal entre chaque structure et le gyrus fusiforme était corrélée avec la distance la séparant de cette dernière région. Les auteurs suggéraient qu'après avoir atteint le gyrus fusiforme, l'information se propageait à d'autres régions corticales pour extraire différents attributs des stimuli.

*Les modulations attentionnelles top-down* des réponses visuelles oscillatoires de haute fréquence ont été étudiées par Tallon Baudry et al. lors d'enregistrements intracrâniens. Deux régions génératrices d'oscillations haute fréquence ont été étudiées : le cortex occipital latéral et le gyrus fusiforme (Tallon-Baudry *et al.*, 2005). Ces deux régions étaient modulées différemment par l'attention. Dans le gyrus fusiforme, l'attention amplifiait les oscillations gamma générées par les stimulations. Dans le cortex occipital latéral, l'attention augmentait le niveau basal d'énergie des oscillations gamma durant la période d'attente précédant les stimuli. Enfin, les oscillations gamma et les réponses évoqués de basse fréquence n'étaient pas systématiquement co-localisés.



Reprenant un de leurs paradigmes antérieurs, Tallon Baudry et al. ont étudié le *maintien en mémoire à court-terme* de matériel visuel. Les auteurs ont pu montrer l'existence de synchronies de phase au sein des régions extra-striées distantes de plusieurs centimètres lors de la phase de maintien en mémoire de l'information visuelle. Ces synchronies concernaient la bande de fréquence bêta de 15 à 25 Hz (Tallon-Baudry *et al.*, 2001).

Plus récemment, Axmacher et al. ont montré dans une tâche de mémoire de travail verbale que l'activité gamma hippocampique durant la maintenance de l'information augmente avec la charge en mémoire de travail (par exemple lorsque le nombre d'items à mémoriser augmente) (Axmacher *et al.*, 2007). Cette augmentation paramétrique de l'activité gamma durant la maintenance de multiple items confirme les prédictions d'un modèle computationnel proposé par Jensen et Lisman (Lisman et Idiart, 1995; Jensen et Lisman, 2005) qui suggère que la mémorisation d'items multiples appartenant à une même séquence nécessite une coopération entre des activités oscillatoires thêta et gamma.

Enfin, Meltzer et al. ont montré chez un large panel de patients bénéficiant d'enregistrements intracrâniens que le niveau d'énergie gamma tend à augmenter avec la charge en mémoire, mais également que des augmentations et des diminutions dans les bandes thêta et alpha sont également présents (Meltzer *et al.*, 2008). De manière intéressante dans cette étude, les auteurs ont pu montrer que la relation entre l'activité gamma et l'augmentation de la charge de mémoire était univoque, ce qui n'était pas le cas pour les autres bandes de fréquence. En d'autres termes, lorsque la charge de mémoire de travail augmente, l'énergie augmente dans la bande gamma, alors qu'elle peut diminuer ou augmenter pour les composantes fréquentielles plus basses.

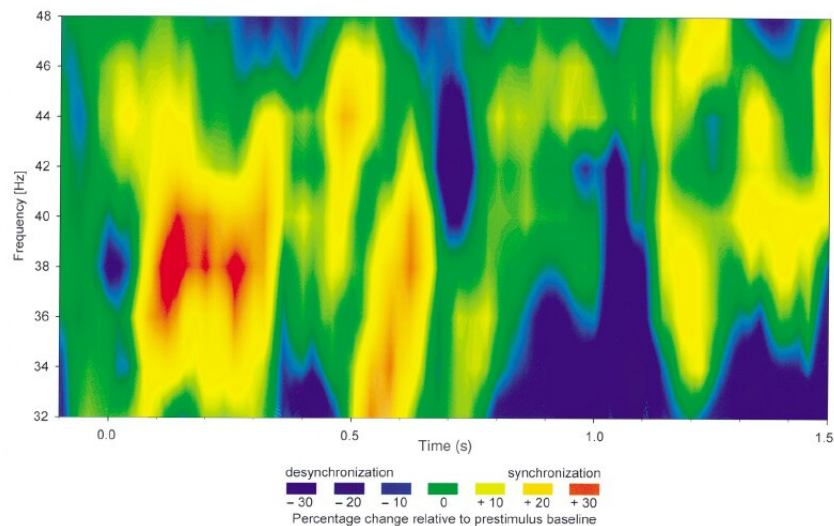
### 3.3.2 Processus mnésiques à long terme et activités haute fréquence

Comme nous l'avons signalé au chapitre précédent, plusieurs travaux suggèrent que la synchronisation neuronale dans différentes bandes de fréquence joue un rôle dans la formation de souvenirs épisodiques. Des études EEG récentes suggèrent que l'activité neuronale synchronisée dans la bande gamma (entre 30 et 100 Hz) joue un rôle fonctionnel pour la formation de souvenirs à long-terme en mémoire déclarative.

A un niveau cellulaire, la synchronisation gamma entre l'hippocampe et les régions parahippocampiques pourrait favoriser la potentiation à long terme dans le champ CA3 de l'hippocampe (Axmacher *et al.*, 2006). Pour encoder des localisations spatiales ou des items multiples organisés en séquence, la synchronisation dans la bande gamma doit être accompagnée par une remise à zéro de la phase des oscillations thêta liées aux stimuli. Ainsi, une plasticité dépendante de l'activité simultanée thêta et gamma pourrait favoriser la formation de souvenirs déclaratifs. Par la suite, la consolidation des souvenirs déclaratifs pourrait être liée à une répétition des patterns nouvellement acquis dans les complexes 'sharp-wave ripple' du sommeil à ondes lentes (Ax-

macher *et al.*, 2006). Ces bouffées irrégulières induisent une plasticité synaptique à long-terme dans les régions de sortie de l'hippocampe et du néocortex.

Dans une étude récente réalisée chez l'homme lors d'enregistrements intracrâniens, Fell *et al.* ont pu montrer que la mémorisation de mots est associée à l'existence d'une synchronisation de phase plus importante pour les mots mémorisés que les mots non mémorisés entre l'hippocampe et le cortex rhinal dans la bande gamma de 32 à 48 Hz lors de la phase d'encodage. Cette étude a donc confirmé l'existence d'une coopération neuronale au sein des structures temporelles internes lors de l'encodage de stimuli (Fell *et al.*, 2001). Ces résultats sont montrés sur la figure 3.2.



**FIG. (3.2) – Synchronisation des activités haute fréquence dans les structures temporelles internes lors de l'encodage de mots**

*La figure montre la différence de synchronisation de phase entre le cortex rhinal et l'hippocampe pour des mots qui vont être mémorisés et non mémorisés pour les activités de haute fréquence de 32 à 48 Hz lors de l'encodage. Le temps 0 ms correspond à l'apparition des mots. Le code couleur matérialise la différence de synchronisation pour les mots mémorisés et non mémorisés.*

Plus récemment, Sederberg *et al.* ont montré que l'encodage de matériel verbal et visuel s'accompagne d'augmentations de puissance dans la bande gamma et thêta dans de larges régions néo corticales (Sederberg *et al.*, 2003) ; l'hippocampe n'était pas étudié dans cette étude. Ces mêmes auteurs ont enfin montré que l'encodage de matériel verbal est prédit par l'apparition de bouffées oscillatoires gamma dans l'hippocampe gauche ainsi que certaines sites frontaux et temporaux gauches lors de l'encodage (Sederberg *et al.*, 2007). Cette même étude a montré la spécificité fréquentielle de cet effet sur la mémorisation.

### 3.3.3 Langage et activités haute fréquence intracrâniennes

Là encore, plusieurs études ont cherché à déterminer si les activités haute fréquence pouvaient aider à déterminer les réseaux neuronaux impliqués dans les processus de langage écrit et parlé.

Dans une étude pionnière sur ce sujet, Crone et al. ont évalué les modulations du contenu spectral durant l'activation du cortex auditif associatif dans le gyrus temporal dominant lors d'enregistrements électrocorticographiques (Crone *et al.*, 2001). Les auteurs ont utilisé des tâches de discrimination de parole et de sons non linguistiques, et ont comparé les réponses obtenues lors de ces deux types de tâches. L'activité gamma induite se produisait avec une distribution spatiale relativement focale concentrée autour du gyrus temporal supérieur dominant, et était plus forte pour les sons du langage que pour les sons non linguistiques. Ceci suggérait que l'activité gamma reflétait une activation plus importante du cortex du gyrus temporal supérieur dominant spécialisé pour la discrimination du langage. Contrastant avec ces modulations focales, les modulations dans les autres bandes de fréquence étaient plus étendues spatialement, et dépassaient les limites classiques de l'aire de Wernicke.

Plus récemment, ces mêmes auteurs ont cherché à illustrer les applications cliniques potentielles pour le mapping des régions du langage en utilisant des tests couramment utilisés pour tester les facultés du langage (Crone *et al.*, 2006). Ces tests consistaient en une dénomination d'objets, la répétition de mots entendus, et la lecture de mots écrits. Ces trois tests simples nécessitaient une réponse orale du patient à un stimulus qui était soit présenté dans la modalité visuelle, soit dans la modalité auditive. Ces différentes tâches ont permis de montrer que les régions cérébrales génératrices d'activité haute fréquence, de distribution focale, étaient globalement compatibles avec les données issues de l'anatomie fonctionnelle. Par exemple, les réponses gamma les plus précoces se produisaient en regard du cortex auditif associatif dans le gyrus temporal supérieur durant la répétition de mots entendus et en regard du cortex temporo occipital cortex durant la dénomination d'objets visuels et la lecture de mots. Des réponses gamma tardives se produisaient en regard de l'aire de la langue du cortex sensorimoteur quand les réponses étaient orales, et en regard de l'aire de la main quand les réponses étaient écrites, et la latence de ces réponses tardives étaient corrélées aux différentes latences des réponses durant la tâche. De plus, il y avait généralement une bonne correspondance entre les régions génératrices d'activités gamma et la cartographie fonctionnelle obtenue par stimulation corticale lors des mêmes tâches.

Pour étudier directement l'utilité clinique du mapping des régions du langage par cette méthode, cette même équipe a récemment comparée la distribution spatiale des réponses durant la dénomination d'images avec la cartographie fonctionnelle issue des stimulations corticales chez les mêmes patients (Sinai *et al.*, 2005). En effet, la stimulation corticale est souvent considérée comme la technique de référence pour prédire un déficit fonctionnel post-opératoire. Il a ainsi pu être montré que l'apparition de réponses gamma durant la dénomination est prédictive d'une interférence lors de la stimulation corticale pendant la dénomination et la réalisation

de tâches motrices avec la bouche, avec une bonne spécificité mais une sensibilité relativement faible (figure 3.3). Cette forte spécificité des réponses gamma suggère qu'elles pourraient servir à construire une carte fonctionnelle des régions fonctionnelles indispensables à la réalisation d'une tâche, et donc devant être épargnées par la chirurgie.

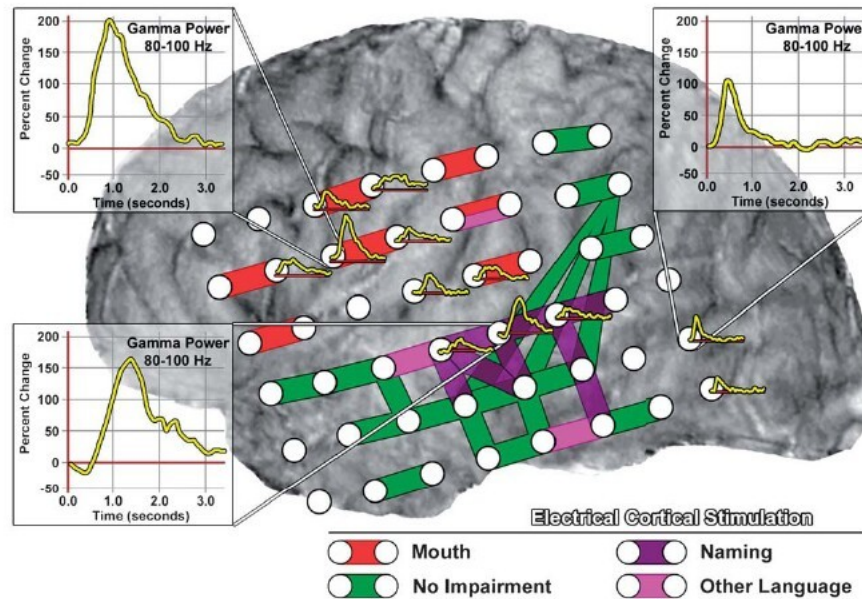


FIG. (3.3) – *Comparaison des cartes fonctionnelles des réponses gamma lors d'une tâche de dénomination et celle issue des stimulations corticales interférant avec la dénomination*  
 Les cercles blancs montrent les emplacements des sites d'enregistrement. Les courbes jaunes montrent les réponses gamma. Le temps 0 marque l'apparition de l'image à dénommer. Les lignes colorées montrent les endroits où les stimulations ont été réalisées, avec un codage couleur différent suivant le type de tâche réalisée et d'effet fonctionnel obtenu.

### 3.3.4 Planification motrice et activités haute fréquence intracrâniennes

Récemment, Brovelli et Lachaux ont étudié chez des patients épileptiques la fonction du cortex prémoteur dans les processus d'intention motrice chez l'homme (Brovelli *et al.*, 2005). Le cortex prémoteur a un rôle bien connu dans la planification motrice. De plus, des études récentes ont montré qu'il est aussi impliqué dans des fonctions non motrices comme l'attention et la mémoire. Cette étude a cherché à dissocier les processus attentionnels et intentionnels lors d'enregistrements EEG intracrâniens. Les auteurs ont pu montrer que, à travers les différentes composantes EEG intracrâniennes, seules les activités gamma de haute fréquence (60 à 200 Hz) dissociaient à la fois les processus attentionnels et d'intention motrice.

### 3.3.5 Signification physiologique des oscillations haute fréquence intracrâniennes

Quelle est la signification physiologique des activités haute fréquence intracrâniennes chez l'homme ? Que reflètent-elles en terme d'activité neuronale ? Alors que de nombreux arguments suggèrent que les activités oscillatoires haute fréquence détectées par l'analyse des potentiels de champ proche enregistrées chez l'animal sont liées à une synchronisation d'une population de neurones locaux, qu'en est-il chez l'homme ?

Ces questions essentielles ne sont pas encore totalement résolues à l'heure actuelle. Répondre à cette question nécessite théoriquement de réaliser des enregistrements électrophysiologiques à plusieurs échelles différentes, mesurant l'activité de neurones unitaires et l'activité de population. Ce type d'enregistrements constitue un challenge méthodologique chez l'homme mais certains travaux récents commencent à apporter des réponses.

#### Genèse du signal LFP

On admet généralement que le signal électrophysiologique obtenu lors d'enregistrements intracrâniens chez les patients épileptiques s'apparente au potentiel de champ proche (ou LFP Local Field Potential). Quelle est l'origine de ce signal de LFP ? Nous nous appuyerons sur les données issues des enregistrements chez l'animal pour répondre à cette question.

Le signal LFP est classiquement obtenu en enregistrant à l'aide de micro-électrode extracellulaire à basse impédance, placée suffisamment loin de neurones individuels locaux pour empêcher qu'une cellule particulière domine le signal électrophysiologique. Ce signal est ensuite filtré par un filtre passe-bas, avec une fréquence de coupure vers 300 Hz pour obtenir le signal de LFP. L'impédance basse et le positionnement de l'électrode permettent d'obtenir l'activité d'un large groupe de neurones qui contribuent au signal. Le signal non filtré reflète la somme des potentiels d'action de cellules situées à une distance d'approximativement 50 à 350 micromètres du bout de l'électrode (Legatt *et al.*, 1980) et les événements ioniques survenant à une distance d'environ 0.5 à 3 millimètres du bout de l'électrode. Le filtre passe-bas enlève la composante 'spike' du signal et laisse passer le signal de fréquence plus basse, le LFP.

Le voltmètre ou convertisseur analogique digital qui est connecté à la micro-électrode mesure la différence de potentiel électrique entre la micro-électrode et une électrode de référence. Une extrémité de l'électrode de référence est aussi connectée au voltmètre tandis que l'autre extrémité est placée dans un milieu qui a une composition identique au milieu extracellulaire. Dans un tissu neural, l'ouverture des canaux ioniques produit un flux d'ions dans la cellule à partir de milieu extracellulaire, ou du dehors de la cellule vers le milieu extracellulaire. Ces courants locaux sont à l'origine de changements de potentiels électriques entre le milieu extracellulaire local et l'intérieur de l'électrode d'enregistrement. Le signal global enregistré représente ainsi le potentiel causé par la somme de tous les courants locaux sur la surface de l'électrode.

Le signal LFP reflète ainsi l'entrée synchronisée au sein de la région enregistrée, et non pas les potentiels d'action qui représentent la sortie de cette région. Dans le LFP, les fluctuations rapides des différences de potentiel sont filtrées, ne laissant subsister que les variations les plus lentes. Les fluctuations rapides sont causées par les courants entrants et sortants du potentiel d'action. Ainsi, le potentiel d'action ne joue aucun rôle dans la genèse du LFP. Le LFP est ainsi composé de courants plus soutenus dans le tissu, typiquement de courants somato-dendritiques. Le courant lent le plus important est le potentiel post-synaptique. Ces courants post-synaptiques constituent les constituants majeurs du LFP.

On notera néanmoins que signal de LFP et densité de potentiels d'action sont fortement liés dans la plupart des situations. Compte tenu qu'à l'échelle des enregistrements intracrâniens, au moins 50 % des neurones reçoivent leur signal d'entrée de neurones de la même population, il est attendu que le signal d'entrée et de sortie soient fortement liés (Shadlen et Newsome, 1994). Freeman a estimé que la fonction de transfert entre le LFP et la densité de potentiels d'action est une courbe monotone atteignant un plateau de saturation. Ceci prédit qu'en dehors de ce régime de saturation, le LFP et la densité de potentiels d'action devraient être fortement corrélés, et de fait cette haute corrélation a été observée dans de nombreuses études (Logothetis et Pfeuffer, 2004).

### **Synchronisation neuronale et signal LFP chez l'homme**

Chez les patients épileptiques, le signal enregistré sous chaque macro-électrode reflète donc avant tout la sommation des entrées synaptiques vers une population neuronale locale plus ou moins étendue. Quel est le comportement unitaire des neurones constituant cette population lors de la genèse de rythmes de haute fréquence ?

En 2007, Jacobs et al. ont eu l'opportunité de réaliser la première étude analysant les relations temporelles existant entre les oscillations neuronales et l'activité unitaire lors d'enregistrements intracrâniens (Jacobs *et al.*, 2007). Chaque patient subissait une implantation avec 6 à 12 macro-électrodes classiques d'enregistrement. Chacune de ces électrodes se terminait avec un jeu de neuf micro-électrodes. Huit de ces micro-électrodes permettaient l'enregistrement de l'activité unitaire des neurones tandis que la dernière servait d'électrode de référence. Ainsi, un enregistrement combiné du LFP et de l'activité unitaire pouvait être réalisé. Les patients jouaient à un jeu vidéo pendant l'enregistrement. Les auteurs ont pu montrer que l'activité neuronale dans diverses régions cérébrales augmentait à des phases spécifiques des oscillations cérébrales. Dans plusieurs territoires corticaux, des neurones étaient calés en phase aux oscillations dans la bande thêta (4 à 8 Hz) et gamma (30 à 90 Hz). La décharge des neurones individuels était calée en phase avec les oscillations thêta et gamma du LFP à différents moments du cycle oscillatoire ; dans la bande gamma, les spikes se produisaient uniquement au sommet des os-

cillations gamma. Ces données concordaient donc avec le concept du codage temporel chez l'homme. De façon plus spécifique, elles suggèrent que les oscillations delta et theta pourraient participer à un codage phase-dépendant; les oscillations gamma au contraire faciliteraient le décodage des combinaisons de neurones simultanément actifs. En d'autre terme, les réseaux générateurs d'activité neuronale gamma codent l'information par la combinaison de l'information contenue dans les neurones actifs du cycle oscillatoire.

Allant plus loin dans cette démarche, cette même équipe en 2007 a pu réaliser des enregistrements simultanés de plusieurs neurones du cortex auditifs de l'homme, couplés à des enregistrements de LFP (Nir *et al.*, 2007). Les auteurs ont pu montrer l'existence d'une large gamme de niveaux de couplage entre l'activité de neurones individuels et l'activité gamma du LFP. Toutefois, cette large variabilité pouvait avant tout être expliquée par le degré de corrélations existant entre le taux de décharge de neurones voisins. De façon intéressante, ce phénomène se produisait à la fois durant les stimulations sensorielles et durant l'activité spontanée (figure 3.4). D'autre part, cette étude a permis de montrer que le niveau d'énergie gamma locale du signal LFP est corrélée au couplage neurone individuel-population. Ces données suggèrent que le couplage entre l'activité unitaire des neurones et le niveau de gamma du LFP est corrélé avec le degré de couplage existant entre les neurones individuels. Ainsi, le degré de couplage interneuronal au sein d'une population de neurones favorise l'émergence d'une activité de population synchronisée sur un mode oscillatoire gamma.

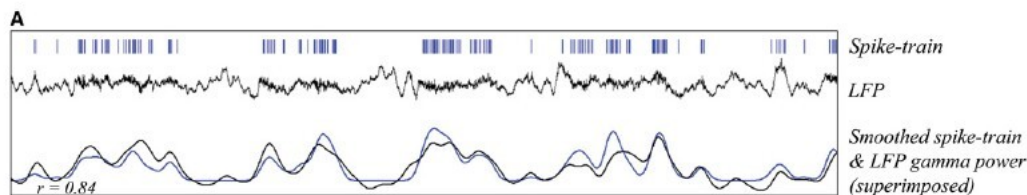


FIG. (3.4) – Exemple de couplage entre l'activité unitaire et l'activité gamma du LFP dans le cortex auditif de l'homme

La figure montre l'activité isolée d'un neurone et le signal simultané LFP pour la même micro-électrode durant une stimulation auditive; il existe un fort couplage entre le signal LFP et l'activité unitaire. Les données sont montrées sur une même période de 10 s. La courbe du haut montre les potentiels d'action unitaires, celle du milieu le LFP avec un filtre passe-bas à 130 Hz et celle du bas montre l'évolution du niveau d'énergie gamma du LFP superposée à celle des potentiels d'action lissée.

### Liens entre activités EEG haute fréquence et signal BOLD

On oppose traditionnellement en neuro-imagerie les mesures hémodynamiques ou métaboliques de l'activité cérébrale obtenues en Tomographie d'Emissions de Positons (TEP) ou en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf) et les mesures électrophysiologiques obtenues en EEG ou en MEG. Cette opposition, d'un point de vue pragmatique, repose avant

tout sur les différences en terme de résolution spatiale et temporelle des deux types de mesure. Schématiquement, la TEP et l'IRMf mesurent les activités cérébrales avec une précision spatiale proche du millimètre mais avec une faible précision temporelle, de l'ordre de 1 seconde au mieux. A contrario, les techniques électrophysiologiques de surface ont une forte résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) mais une résolution spatiale plus faible. La forte résolution spatiale de l'IRMf explique qu'elle est soit devenue une technique de référence pour l'anatomie fonctionnelle.

Nous avons vu aux chapitres précédents que les activités gamma haute fréquence pourraient constituer un bon marqueur de processus sensoriels et cognitifs chez l'homme. Dès lors, établir le lien unissant l'activité neuronale oscillatoire et le signal mesuré en IRMf est nécessaire. Quelques travaux récents, réalisés chez l'animal et plus récemment chez l'homme, ont apporté quelques clés à cette question.

Quelle est l'origine du signal BOLD (blood oxygen level-dependant signal) mesuré en IRMf ? Le détail méthodologique de l'enregistrement et le mécanisme physiologique à son origine sont hors de portée de cette thèse et nous ne rapporterons uniquement que quelques principes généraux. Une augmentation de l'activité neuronale s'accompagne d'une augmentation du taux de consommation d'oxygène cérébrale (CMRO<sub>2</sub>) et d'une augmentation beaucoup plus large du débit sanguin cérébral. Du fait de ce déséquilibre, le sang local capillaire et le sang veineux sont plus oxygénés. Les changements magnétiques associés à cette baisse locale concomitante de l'hémoglobine déoxygénée constituent la base du signal BOLD. Ainsi, cette balance complexe entre le volume sanguin, le débit sanguin et la consommation d'oxygène résultant du couplage neurovasculaire est à l'origine du signal BOLD dans les études en IRMf (Logothetis *et al.*, 2001).

Quel est le meilleur corrélat neuronal des modifications du signal BOLD ? Une façon pour déterminer quels évènements cellulaires contribuent à la genèse des réponses hémodynamiques mesurées en neuro-imagerie est d'examiner les corrélations entre le signal LFP, l'activité multi-unitaire et l'activité de neurones isolés avec les réponses hémodynamiques lors d'enregistrements combinés. A première vue, tous ces signaux semblent corrélés avec le signal BOLD. Toutefois, Logothetis *et al.* ont pu montrer que les variations du signal LFP étaient les plus importantes à la fois pour la puissance spectrale et la reproductibilité (Logothetis et Pfeuffer, 2004). De plus, les analyses de corrélation ont montré que les LFP sont de meilleurs prédicteurs de la réponse BOLD que l'activité multi-unitaire. En fait, il a été démontré que le taux de décharge n'est qu'un prédicteur fortuit du signal BOLD ; en effet, le taux de décharge des neurones lui-même est habituellement corrélé avec le LFP (Logothetis *et al.*, 2001). Il y avait néanmoins des cas où il y avait une dissociation entre le signal de LFP et l'activité des neurones. Dans tous ces cas, le signal BOLD était prédit seulement par le LFP. Dans les sites où il y avait une forte adap-



tation des réponses multi-unitaires, par exemple lorsque l'activité multi-unitaire retournait à son niveau basal approximativement 2.5 s après le début du stimulus, l'activité à l'origine du LFP restait élevée pendant la durée entière du stimulus visuel, et restait le seul signal neuronal associé avec la réponse BOLD. Ces résultats suggèrent que les changements du signal LFP sont plus corrélés à l'évolution du signal BOLD que les changements du taux de décharge de neurones isolés. En d'autres termes, le signal BOLD reflète principalement la volée d'information d'entrée vers une région cérébrale ainsi que le traitement local au sein de cette région.

Plus récemment, Mukamel et al. ont étudié le couplage entre le taux de décharge neuronale, le potentiel de champ proche chez deux patients épileptiques bénéficiant d'enregistrements intracrâniens lors d'une tâche auditive (film) et ont comparé ce signal au signal BOLD obtenu chez des sujets sains écoutant le même film (Mukamel *et al.*, 2005). Les auteurs ont pu montrer qu'il existait une forte corrélation entre les signaux IRMf prédits par l'activité des neurones unitaires ou du LFP et le signal BOLD effectivement mesuré. De façon intéressante, il y avait une inversion claire du sens de la corrélation en fonction des différentes bandes de fréquence. Ainsi, cette corrélation était négative pour le signal LFP de basse fréquence (5 à 15 Hz) et positive pour le signal LFP de haute fréquence (40 à 130 Hz). En d'autres termes, les augmentations d'énergie gamma prédisaient fortement les augmentations du signal BOLD. Dans cette étude, il existait une forte corrélation linéaire entre le taux de décharge neuronale, l'activité de haute fréquence du LFP et le signal BOLD mesurés dans le cortex auditif durant une stimulation naturelle.

## Chapitre 4

# Fonctions exécutives et contrôle cognitif : Principes généraux

En psychologie cognitive, les fonctions exécutives désignent un ensemble assez hétérogène de processus cognitifs de haut niveau permettant d'assurer un comportement flexible et adapté au contexte (Fuster, 2001; Miller et Cohen, 2001). Cela regroupe des capacités liées à la planification, la mémoire de travail, le contrôle cognitif, la pensée abstraite, l'apprentissage de règles, l'attention sélective ou la sélection de réponses motrices. Les fonctions exécutives sont principalement associées au fonctionnement des lobes frontaux du cerveau, mais les structures sous-corticales y contribuent aussi.

Nous allons dans ce chapitre évoquer les principes généraux concernant les processus exécutifs, en nous focalisant sur les fonctions directement impliquées dans nos travaux, à savoir l'attention sélective et l'évaluation des conséquences des actions.

### 4.1 Notions générales sur le contrôle cognitif et l'attention

#### 4.1.1 Un exemple : la tâche de Stroop

Pour observer comment les effets attentionnels peuvent être compris en terme de mécanismes de traitement spécifique, nous prendrons comme modèle la tâche de Stroop analysée à partir du modèle connexionniste de Cohen (Cohen *et al.*, 1990) ; cette tâche a occupé un rôle central dans les études sur l'attention, à la fois fondamentales et cliniques, et ce modèle illustre de façon assez directe les principes d'intérêt.

Dans la tâche de Stroop (Stroop, 1935), les sujets doivent prêter attention à une dimension d'un stimulus (par exemple la couleur avec laquelle un mot est écrit) et ignorer une autre dimension du stimulus dont l'analyse est plus automatisée (par exemple le mot lui-même). Par exemple, on demande au sujet de nommer la couleur d'un stimulus incongruent, comme le mot vert écrit en rouge. Dans le modèle connexionniste de Cohen et al. (Cohen *et al.*, 1990), les unités

élémentaires représentant les étapes de traitement de l'information menant de la lecture à la réponse verbale sont arrangées en deux voies (figure 4.1). Les unités 'stimulus' qui représentent la couleur se projettent vers les unités associatives dans la voie de dénomination des couleurs, qui projettent en retour vers les unités 'verbales'. La voie des mots quand à elle converge vers les mêmes unités de réponse verbale. De plus, les connexions sont plus fortes dans la voie des mots, les mots écrits étant plus fréquemment associées à leur prononciation qu'avec leur couleur. En conséquence, sans ajout dans le modèle, lorsque des stimuli incongruents sont présentés, le sujet répond en "lisant" le mot (c'est à dire en activant la sous-unité "vert"). Les sujets produisent donc la réponse la plus forte pour un stimulus (c'est à dire la plus saillante ou familière). Toutefois, ils peuvent aussi répondre à la dimension la plus faible des stimuli quand on le leur demande (c'est à dire en nommant la couleur dans la tâche de Stroop). Il s'agit là d'une forme élémentaire d'attention contrôlée, ou volontaire.

Pour expliquer cet effet top-down, le modèle doit donc être modifié. Un jeu d'unités 'task demand' est introduit, chacune correspondant à une des tâches auxquelles le sujet peut être soumis (dénommer des couleurs ou lire des mots). Chacune des ces unités est connectée avec les unités associatives dans la voie correspondante. Quand une de ces unités 'task demand' est activée, elle modifie l'activité des unités associatives dans la voie correspondante. Ceci a pour effet de sensibiliser ces unités à l'entrée provenant des unités 'stimulus'. En d'autres termes, l'effet de l'activation de cette unité 'task-demand' est de biaiser les unités associatives dans cette voie, modulant ainsi leur sensibilité à des entrées spécifiques. En retour, ce mécanisme permet au système de répondre à une source d'information et d'en ignorer une autre. Le modèle présente alors un effet attentionnel top-down. Cet effet dérive de l'habileté des unités 'task-demand' à guider le flot d'activité le long d'une voie, en atténuant le flot provenant d'une autre voie. Miller et Cohen ont proposé de dénommer ce phénomène 'guided activation theory of cognitive control' (Miller et Cohen, 2001).

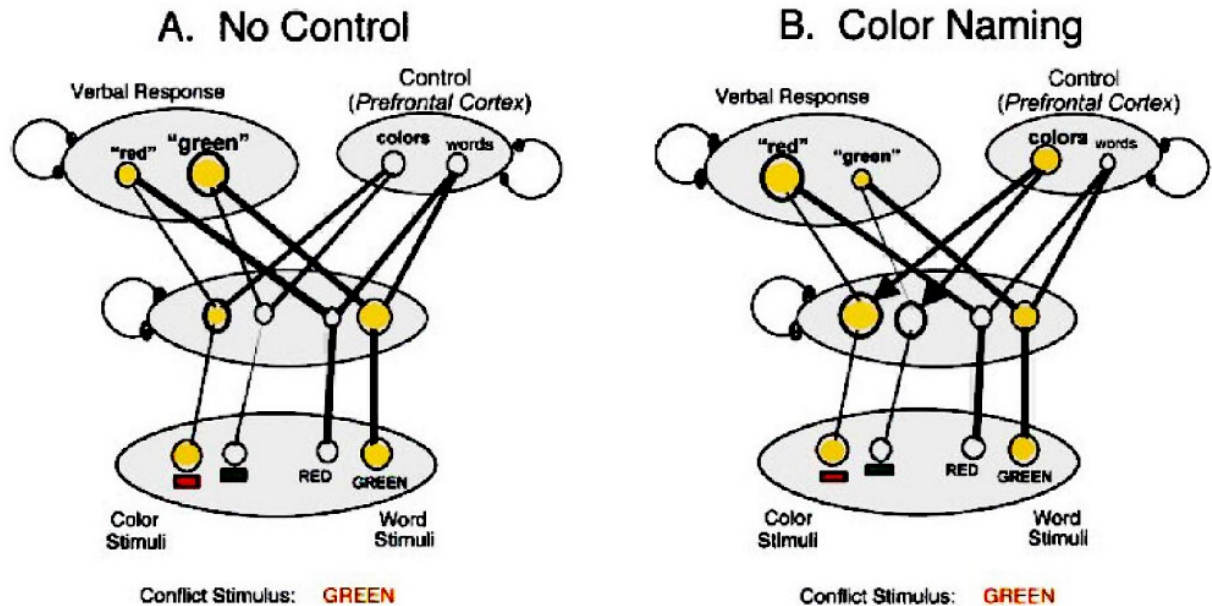


FIG. (4.1) – *Notion de contrôle cognitif : exemple de la tâche de Stroop*

Les cercles représentent les unités de traitement, correspondant à une population de neurones codant pour une certaine information. Les lignes représentent les connexions entre les unités, avec une largeur proportionnelle à la force des connexions. A) Absence de contrôle : l'activation des unités conflictuelles dans les 2 voies produit une réponse associée avec le mot, du fait de des connexions plus fortes dans la voie de lecture des mots. B) Présentation d'un stimulus conflictuel. L'unité couleur est activée, représentant l'intention de nommer la couleur. Cette activation biaise le traitement en faveur de l'activité se produisant le long de cette voie. Cet effet favorise l'activation de l'unité de réponse correspondant à l'entrée couleur, bien que les connexions dans cette voie soient plus faibles.

#### 4.1.2 Cortex préfrontal et modèle du contrôle cognitif

Le modèle proposé par Miller et Cohen est basé sur des mécanismes qui expliquent comment le contrôle cognitif donne naissance à des effets attentionnels. Toutefois, d'autres mécanismes additionnels sont nécessaires pour qu'il soit opérationnel. Pour répondre à cela, considérons la fonction des unités 'task-demand' dans le modèle du Stroop. Ces unités permettent de faire une correspondance entre des entrées particulières et des réponses visées. Par exemple, l'unité couleur 'task-demand' représente la relation entre les stimuli colorés et leurs noms. De ce point de vue, ces unités sont porteuses de règles, intentions, ou représentation des buts. Toutes ces fonctions spécifient une relation entre un état existant (déterminé par des entrées sensorielles externes ou des influences internes comme des souvenirs, des émotions, etc ...) et des objectifs désirés qui nécessitent des comportements particuliers.

Pour que ces unités puissent être opérationnelles, deux pré-requis sont nécessaires : ces buts doivent être maintenus en ligne pendant que le comportement est réalisé et ensuite progressi-

vement adaptés quand le but visé a été atteint ou n'est plus pertinent : la tâche est terminée, la règle a changé ou le but visé est atteint. Ainsi, les structures cérébrales implémentant le contrôle cognitif doivent pouvoir assurer le maintien et la remise à jour des contingences menant aux buts désirés. Miller et Cohen postulent que le cortex préfrontal est la structure clé du contrôle cognitif, assurant la fonction des unités 'task-demand' du modèle. La représentation active et soutenue des règles ou buts, parfois appelée représentations internes du contexte (Cohen *et al.*, 1996), par le cortex préfrontal biaise le flot de l'activité le long des voies spécifiques.

Ce modèle s'est progressivement modifié au cours du temps à partir de données théoriques et expérimentales, incorporant les structures supposées intervenir dans la maintenance active des règles, l'adaptation du comportement et la gestion des conflits. Ce système, largement simpliste du point de vue anatomique, assigne des rôles à plusieurs régions cérébrales. Il est illustré sur la figure 4.2. Dans ce modèle, la maintenance active des buts est assurée par le cortex préfrontal, qui est capable de maintenir des buts sur des périodes temporelles prolongée. L'aire tegmentale ventrale dopaminergique située au niveau du tronc cérébral assure la mise à jour des représentations du cortex préfrontal dans des contextes spécifiques. En effet, de nombreux travaux chez l'animal ont montré que la libération de dopamine pourrait représenter un signal d'apprentissage, renforçant les associations qui assurent une récompense (Schultz, 2007). Le gyrus cingulaire antérieur quant à lui assure le recrutement des ressources attentionnelles en particulier dans les circonstances de conflit cognitif (Botvinick *et al.*, 2004). Le locus coeruleus permettrait une modulation du contrôle cognitif via la libération de neuromédiateurs modifiant le gain de l'activité neuronale du cortex préfrontal et des unités de réponse (Usher *et al.*, 1999).

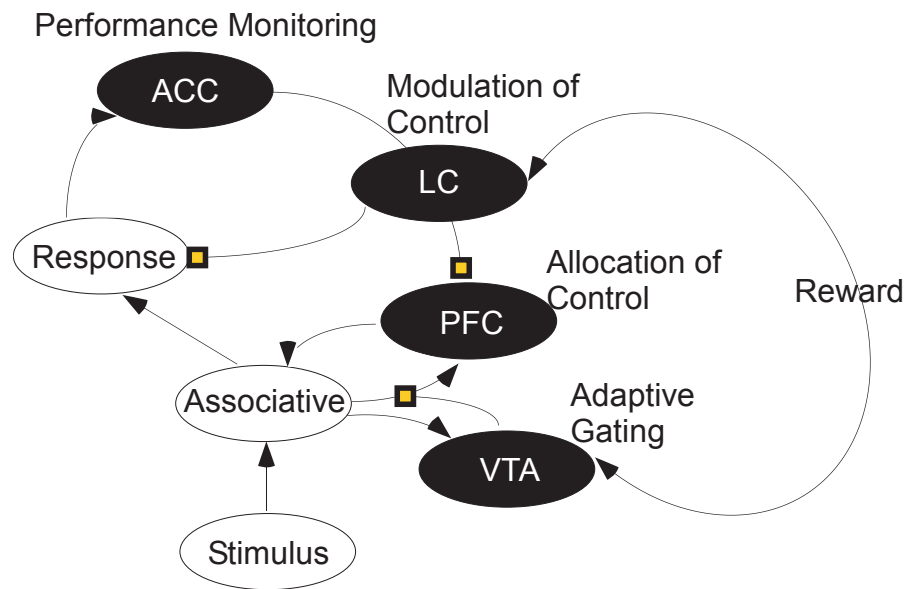


FIG. (4.2) – *Modèle du contrôle cognitif de Cohen*

*Ce modèle tente d'expliquer du point de vue connexionniste le réseau de structures cérébrales impliquées dans les processus de régulation du contrôle cognitif. ACC : Anterior Cingulate Gyrus LC : Locus Coeruleus PFC : Prefrontal Cortex VTA : Ventral Tegmental Area*

Le modèle de Miller et Cohen est explicitement construit à partir d'une théorie plus ancienne de l'attention visuelle qui conceptualise la perception d'une scène visuelle en termes de compétition entre de multiples représentations - comme les couleurs, les individus, ou les objets (Desimone et Duncan, 1995). L'attention sélective visuelle agit pour 'biaiser' cette compétition en faveur de certaines caractéristiques choisies. Prenons par exemple la situation où un individu attend un ami qui porte une veste rouge dans une station de train mouvementée. Cette personne est capable de cibler sélectivement le sujet de son attention pour chercher les objets rouges, dans le but d'identifier son ami. Desimone et Duncan postulent que dans ce cas le cerveau augmente sélectivement le gain des neurones qui répondent à la couleur rouge, si bien que la sortie de ces neurones a plus de chances d'atteindre les étapes ultérieures de traitement, et en conséquence de guider le comportement. Selon Miller et Cohen, ce mécanisme d'attention sélective est en fait juste un cas spécial de contrôle cognitif - un cas dans lequel le biais se produit dans un domaine sensoriel. Selon le modèle de Miller et Cohen, le cortex préfrontal peut exercer un contrôle sur des neurones d'entrée (sensoriels) ou de sortie (liés à une réponse), ou sur des assemblées impliquées dans la mémoire ou l'émotion. Le contrôle cognitif dépend d'une connectivité réciproque entre le cortex préfrontal et les cortex sensoriels, limbiques ou moteurs. Dans cette approche, ainsi, le terme 'contrôle cognitif' est appliqué à n'importe quelle situation où un signal de biais est utilisé pour promouvoir une réponse appropriée à la tâche, et la contrôle devient ainsi une composant cruciale d'une large gamme de constructions psychologiques comme l'attention sélective, l'évaluation d'erreurs, la prise de décision, l'inhibition de réponse.

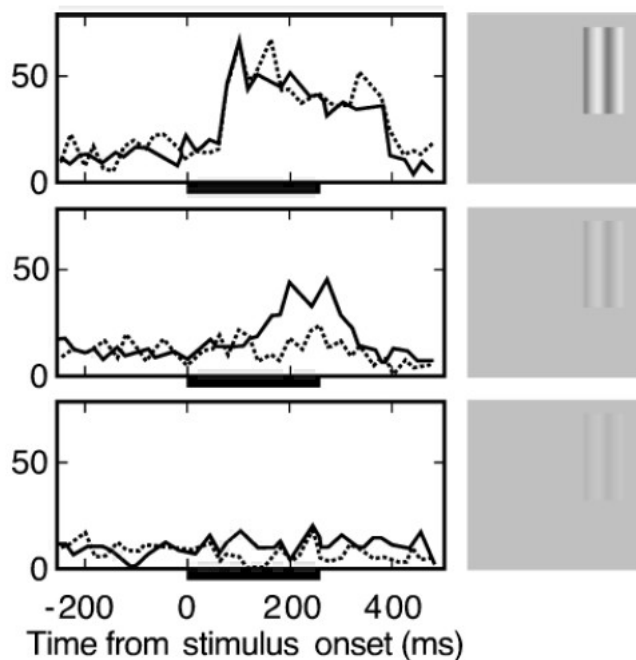
Ce modèle montre que la notion de contrôle cognitif recèle en fait de multiples processus dont la finalité est la réalisation d'un comportement adapté, dépendante du contexte, constamment adapté aux contingences externes sensorielles et internes. Dans ce travail de thèse, notre approche a consisté à déterminer les mécanismes neuronaux chez l'homme à l'oeuvre dans deux de ces processus, l'attention sélective nécessaire à la réalisation d'une tâche et l'évaluation des conséquences des actions. Nous allons maintenant décrire les bases neuronales connues de ces deux fonctions.

## 4.2 Mécanismes neuronaux de l'attention visuelle sélective

### 4.2.1 Effets de l'attention spatiale : facilitation et sélection

Les études psychophysiques, les études électrophysiologiques de scalp chez l'homme et de neuro-imagerie ont documenté le phénomène de la *facilitation attentionnelle*, à savoir l'amélioration des capacités de traitement d'un stimulus apparaissant seul à une localisation attendue (Posner, 1980). D'un point de vue comportemental, l'attention améliore les capacités de l'observateur à détecter des stimuli évanescents, à discriminer les attributs d'un stimulus attendu, et à réduire les interférences causées par les stimuli distracteurs. En fait, tout se passe comme si l'attention intensifiait l'intensité des stimuli attendus, cet effet se traduisant par une plus forte activité neuronale évoquée par les stimuli.

Les études en neurone unitaire chez le singe ont montré que l'attention spatiale augmente les réponses neuronales évoquées par un stimulus unique apparaissant dans le champ récepteur du neurone. Reynolds a montré que l'effet de l'attention se traduit par un abaissement du seuil de contraste au dessus duquel une réponse neuronale est évoquée (Reynolds et Chelazzi, 2004). Cet effet est illustré sur la figure 4.3.



**FIG. (4.3) – Réponses d'un neurone de l'aire V4 en fonction de l'attention et du contraste du stimulus**  
 Le contraste du stimulus dans le champ récepteur varie de 80 % (haut) à 10 % (milieu) à 5 % (bas). Sur chaque essai, l'attention est soit dirigée vers la localisation du stimulus dans le champ récepteur (ligne pleine) ou en dehors (ligne pointillée). L'attention réduit le niveau de contraste nécessaire à la genèse d'une réponse neuronale.

Bien que l'attention puisse clairement augmenter le traitement de stimuli évanescents, dans une situation plus écologique, l'attention pourrait plutôt servir à la *facilitation attentionnelle*, c'est à dire à la sélection de stimuli importants du point de vue comportemental au sein de plusieurs distracteurs. Le système visuel a des capacités limitées de traitement de l'information et des mécanismes de sélection sont donc nécessaires.

De tels mécanismes de sélection ont été révélés au sein du cortex extra-strié. Quand de multiples stimuli apparaissent dans le champ récepteur d'un neurone, le taux de décharge est avant tout déterminé par les stimuli importants pour la tâche en question. La première étude à documenter ce phénomène a été réalisée par Moran et Desimone (Moran et Desimone, 1985). Les auteurs ont présenté deux stimuli dans le champ récepteur : un des deux stimuli avait la couleur et l'orientation préférées d'un neurone étudié, au contraire du second. Le singe devait détecter l'identité d'un des deux stimuli. La réponse neuronale à la paire de stimuli était plus forte quand le singe portait son attention portée vers le stimulus préféré. Cette observation fondamentale a depuis lors été répliquée de nombreuses fois, à la fois dans le système visuel ventral et dans le système visuel dorsal. Dans plusieurs de ces études, l'attention était soit dirigée vers le champ récepteur soit en dehors du champ récepteur. Lorsque l'attention est portée vers le stimulus préféré, la réponse neuronale de la paire augmente, tandis que lorsque



l'attention est portée vers le stimulus non préféré, la réponse est réduite. Cette constatation a mené à des modèles de l'attention qui reposent sur la suppression des réponses dans le but de sélectionner un stimulus et inhiber le stimulus concurrent.

Reynolds propose que l'effet de l'attention spatiale est équivalent à celui observé lors de modulations du contraste des stimuli (Reynolds et Chelazzi, 2004). L'attention modulerait les mêmes circuits que ceux qui sont modulés par les modifications du contraste. En d'autres termes, diriger l'attention spatiale vers un stimulus accroît son *contraste effectif*. Lorsqu'un seul stimulus est présenté, l'attention facilite les réponses neuronales évoquées par ce stimulus comme si son contraste avait été modifié. Lorsque plusieurs stimuli sont présentés, l'attention multiplie les effets de contraste effectif des stimuli attendus, si bien que la réponse neuronale est dominée par le stimulus attendu. Cette idée est au cœur du modèle attentionnel proposé par Reynolds qui assume que l'attention accroît le contraste effectif du stimulus attendu, et est ainsi nommé '*contrast gain model of attention*'.

Ce modèle mathématique est bien confirmé par les données issues de l'expérimentation animale. Il a ainsi pu être montré que les modulations du taux de décharge neuronale dépendantes de l'attention reproduisent les effets d'une augmentation de contraste. Par exemple, en 2000, Reynolds et al. ont testé l'idée que l'attention spatiale provoque une augmentation multiplicative du contraste effectif des stimuli (Reynolds *et al.*, 2000). Les auteurs ont enregistré des réponses de neurones de V4 du singe pour des stimuli ayant des contrastes différents, en fonction du focus de l'attention spatiale. En l'absence de stimuli, l'attention accroît l'activité basale des neurones. Pour des stimuli ayant un contraste en dessous du seuil théorique de réponse, l'attention provoque une réponse significative. L'augmentation du taux de décharge était nulle pour les stimuli au dessus du niveau de saturation et était maximale entre ces deux extrêmes. Une analyse détaillée de cette étude a montré que l'effet de l'attention pouvait être comparé à celui d'une augmentation moyenne de 51 % du contraste des stimuli. De façon intéressante, un gain attentionnel proche (environ 50 %) a été obtenu au sein de l'aire MT par Martinez-Trujillo (Martinez-Trujillo et Treue, 2002). Les effets d'accentuation des réponses neuronales dans le système visuel ont pu ainsi être montrés dans l'aire V1, l'aire V2, l'aire V4 et l'aire MT (Reynolds et Chelazzi, 2004).

Pour d'autres attributs physiques des stimuli, des résultats comparables ont pu être obtenus. Par exemple, McAdams et Maunsell en 1999 ont montré que l'attention produisait une augmentation significative des réponses neuronales de V4 en fonction de la sensibilité à l'orientation préférée des neurones (McAdams et Maunsell, 1999). Enfin, l'effet prédit de l'attention dans le cadre la compétition entre plusieurs stimuli a pu être vérifié dans plusieurs études. Au sein de V4, Reynolds a pu montrer que lorsque deux stimuli sont présentés (l'un préféré et l'autre non), les réponses neuronales à la paire de stimuli est plus faible que la réponse à l'un des deux

stimuli (Reynolds *et al.*, 1999). Quand l'attention est dirigée vers le stimulus préféré, il y a une augmentation des réponses à la paire. Au contraire, lorsque l'attention est dirigée vers le stimulus non préféré, il y a une réduction substantielle de la réponse, proche dans ce cas de celle évoquée pour le stimulus non préféré présenté seul.

Des résultats comparables ont pu être obtenus chez l'homme. Dans les études en IRMf par exemple, une accentuation des réponses neuronales a pu être montrée dans tout le système visuel par O'Connor *et al.* en utilisant des stimuli à type d'échiquiers présentés en hémichamp qui étaient le sujet de l'attention ou non (O'Connor *et al.*, 2002). Dans la condition attentive, le signal BOLD évoqué par les stimuli était plus important dans le corps genouillé latéral et le cortex visuel. L'accentuation des réponses était retrouvée au sein du cortex strié et du cortex extra-strié le long des voies visuelles ventrales et dorsales.

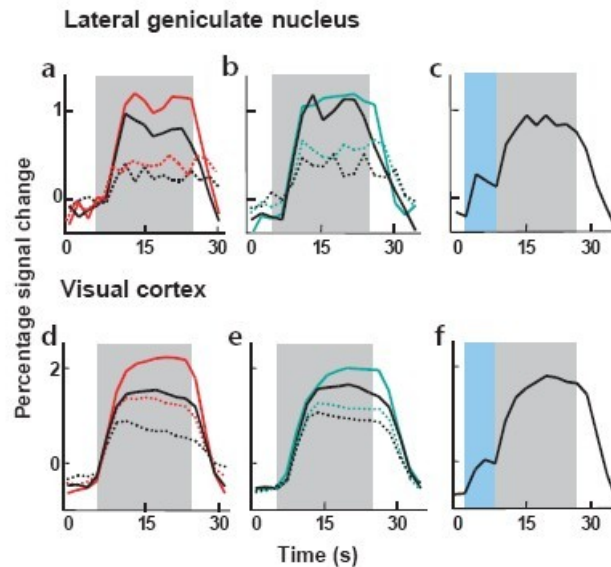
Une des limitations des études en IRMf est la faible résolution temporelle de la méthode utilisée, qui ne permet en particulier pas de déterminer l'étape temporelle de traitement qui peut être modulée par l'attention. Cette question a été abordée par Di Russo *et al.* en EEG de scalp. Un stimulus bref flashé produit une séquence de réponses à l'étage du scalp reflétant les différentes étapes de traitement. La composante la plus précoce est l'onde C1 (ayant une latence d'environ 50 à 60 ms) occipitale médiane, qui est suivie de l'onde positive P1 (débutant entre 70 et 90 ms) et de l'onde N1 (débutant entre 130 et 150 ms) qui sont enregistrées en regard des régions occipitales latérales. Une onde frontale N1 (débutant à 110 ms environ) peut être enregistrée en regard des dérivations antérieures. Typiquement, l'attention amplifie les composantes P1 et/ou N1 évoquées par des stimuli flashés et laisse l'onde précoce C1 non affectée (Di Russo *et al.*, 2003). Ces effets attentionnels correspondent généralement à une accentuation de l'amplitude des réponses P1 et N1, dont la latence ou la topographie sont peu modifiées, suggérant à nouveau que l'attention spatiale agit comme un amplificateur de gain (Hillyard *et al.*, 1998). Cette amplification est supposée augmenter le rapport signal/bruit des entrées ayant une localisation attendue. La localisation de ces modulations d'amplitude de l'onde N1 et P1 au sein des voies visuelles a été étudiée avec les techniques de modélisation de source en conjonction avec l'IRMf. Utilisant cette approche, la partie précoce (70 à 100 ms) de l'amplification attentionnelle de l'onde N1 a été localisée au cortex extra-strié latéral à proximité de l'aire V3 et V3a et les régions adjacentes du gyrus occipital moyen. La partie tardive de l'onde P1 (100 à 130 ms) est supposée provenir du cortex occipital ventral proche de l'aire V4 et du gyrus fusiforme. L'accentuation plus tardive de l'onde N1 serait liée à la mise en jeu de plusieurs générateurs dans le cortex extra-strié, incluant une source pariétale postérieure vers 140 ms et une source occipitale ventrale vers 160 ms (Di Russo *et al.*, 2003).

Ces résultats suggèrent donc que l'attention visuelle spatiale permet une sélection précoce des stimuli importants. En d'autres termes, dès les étapes les plus précoces de traitement (cortex

extra-strié de V3, V4), l'attention module les réponses neuronales. Qu'en est-il de l'effet attentionnel au sein des réponses du cortex visuel primaire de l'aire 17? Comme nous l'avons vu, il semble y avoir un désaccord entre les études IRMf qui montrent des modulations attentionnelles dès V1 tandis que les études en potentiels évoqués montrent que l'onde C1 générée au sein du cortex strié n'est pas modulée. Cette apparente contradiction peut avoir plusieurs origines. En fait, les données électrophysiologiques humaines en EEG et MEG suggèrent que l'aire V1 peut effectivement être modulée, mais à des latences plus tardives (140 à 200 ms), bien au-delà de la réponse initiale C1. Cette modulation tardive de V1 a été interprétée comme la conséquence de processus feedback depuis les régions extra-striées, qui serait celle effectivement observée dans les études d'IRMf. En accord avec ce mécanisme, les enregistrements intracrâniens chez le singe ont montré que l'attention peut affecter les traitements visuels dans les aires extra-striées V2 et V4 à une latence plus courte que dans l'aire V1 (Schroeder *et al.*, 2001). Ce retour différé vers V1 pourrait participer aux processus de ségrégation de la figure et du fond et amplifier la saillance des stimuli aux localisations attendues (Lamme *et al.*, 1998). On notera néanmoins que des études récentes suggèrent un effet de l'attention dès l'aire V1 lors d'enregistrements de neurones unitaires chez le singe (McAdams et Reid, 2005).

#### 4.2.2 Effets de l'attention spatiale : suppression des réponses

L'attention sélective affecte non seulement le traitement de l'information sélectionnée comme montré précédemment, mais aussi le traitement de l'information pour des stimuli non attendus. Selon certains modèles, le degré de traitement dont font l'objet les stimuli les objets non attendus est dépendant des capacités attentionnelles non attribuées au processus de sélection (Kastner et Ungerleider, 2000). Cette hypothèse prédit que les réponses neuronales pour les stimuli non attendus devraient être d'autant moindres que la charge attentionnelle dévolue aux stimuli attendus est grande. Cette idée a pu être confirmée par une étude en IRMf réalisée par O'Connor (O'Connor *et al.*, 2002). Dans cette étude, la réponse BOLD du cortex visuel et du corps genouillé latéral à des stimuli distracteurs était moins forte lorsque une tâche visuelle concurrente devait être réalisée. Au niveau cortical, cette suppression attentionnelle était plus importante pour le cortex strié que pour le cortex extra-strié. Ces résultats sont représentés sur la figure 4.4. Des résultats comparables ont été obtenus dans une étude de Rees et al., qui ont montré que l'activité neuronale de l'aire MT évoquée par un stimulus en mouvement était diminuée par la réalisation d'une tâche linguistique concurrente (Rees *et al.*, 1997). Globalement, ces résultats montrent que l'activité neuronale évoquée par des stimuli ignorés est atténuée à différents niveaux du traitement visuel en fonction de l'allocation des ressources attentionnelles pour une tâche concurrente. Cette suppression de l'activité pour les stimuli non attendus pourrait constituer un corrélat d'effets comportementaux comme la résistance à la distraction.



**FIG. (4.4) – Effets de l'attention visuelle spatiale sur les réponses du cortex visuel et du corps genouillé latéral chez l'homme**  
*courbes rouges : stimuli attendus, courbes noires : stimuli non attendus, courbes pleines : stimuli à haut contraste, courbes pointillées : stimuli à faible contraste.*  
*Les figures a et d montrent l'augmentation du signal BOLD pour les stimuli attendus vs stimuli non attendus. Les figures b et e montrent l'effet de suppression pour les stimuli non attendus (courbes noires) vs stimulus attendus (courbes vertes). Les figures c et f montrent l'augmentation de l'activité neuronale basale lors de l'attente d'un stimulus.*

### 4.2.3 Effets de l'attention spatiale : augmentation de l'activité basale

L'attention sélective visuelle ne module pas seulement les réponses évoquées par des stimuli visuels, mais elle affecte également l'activité neuronale en l'absence de stimulation visuelle. Les enregistrements de neurones unitaire ont montré que le taux de décharge spontanée augmentait de 30 à 40 % dans les neurones de l'aire V2 et V4 quand l'animal s'attend à un stimulus présenté dans son champ récepteur avant que le stimulus n'apparaisse (Luck *et al.*, 1997). Cette augmentation d'activité basale est interprétée comme une démonstration directe de signaux top-down provenant de régions situées à un niveau supérieur dans la hiérarchie visuelle. Dans ces aires, ce signal de feedback pourrait biaiser les neurones qui représentent la localisation attendue, favorisant ainsi les stimuli qui vont apparaître à une localisation attendue. Cet effet a pu être également être observé dans le système visuel chez l'homme en IRMf, avec une augmentation du signal BOLD strié et extra-strié dans la période d'attente d'un stimulus (O'Connor *et al.*, 2002; Kastner *et al.*, 1999). Ce 'priming' des aires visuelles est suivi d'une augmentation des réponses lors de la présentation des stimuli. De façon intéressante, ces augmentations de l'activité basale sont topographiquement spécifiques : ainsi, elle augmente dans l'aire V4 dans l'attente de l'attribut couleur d'un stimulus ou dans l'aire MT dans l'attente d'un stimulus en mouvement.

#### 4.2.4 Effets de l'attention spatiale à travers le système visuel

Avec l'IRMf, les réponses neuronales peuvent être étudiées à travers différentes étapes de traitement, permettant d'effectuer des comparaisons quantitatives de l'effet de l'attention au sein de l'ensemble du système visuel. Il a ainsi pu être montré que l'intensité des modulations attentionnelles s'accroît lorsque l'on s'avance dans la hiérarchie du système visuel ventral et dorsal (Kastner et Pinsk, 2004). Cet effet est illustré sur la figure 4.5. Cette constatation est convergente avec l'idée que l'attention agit via des connexions cortico-corticales en feedback différenciées suivant les régions concernées. Ainsi, les régions situées à une étape plus avancée du traitement visuel sont plus fortement contrôlée par les mécanismes attentionnels que ne sont les étapes les plus précoces. Cette idée est confirmée par les enregistrements unitaires chez l'animal qui ont montré que les effets attentionnels dans l'aire TE du cortex inféro-temporal ont une latence d'approximativement 150 ms (Chelazzi *et al.*, 1998), tandis que ceux qui concernent V1 ont une latence plus grande, d'approximativement 230 ms (Roelfsema *et al.*, 1998).

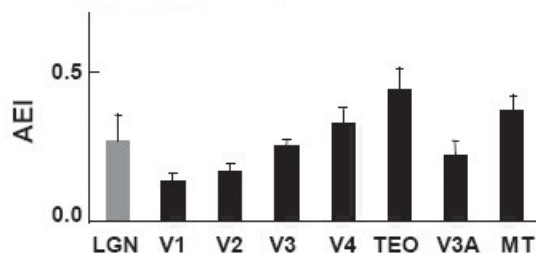


FIG. (4.5) – Effets de l'attention visuelle spatiale sur les réponses du cortex visuel et du corps genouillé latéral chez l'homme en IRMf

La figure montre l'intensité de l'accentuation attentionnelle du signal BOLD au sein de diverses régions du cortex visuel et du corps genouillé latéral.

Qu'en est-il de l'effet de l'attention en dehors des régions classiquement "visuelles"? Récemment, Everling et al. ont enregistré des neurones du cortex préfrontal latéral du singe lors d'une tâche de détection de cibles (Everling *et al.*, 2002). Les auteurs ont montré l'existence d'un filtrage très puissant de l'activité neuronale lorsque les cibles ne sont pas l'objet de l'attention spatiale (figure 4.6). Cet effet était quasi complet (absence de réponse pour les cibles non attendues) et présent dès le début de la stimulation visuelle.

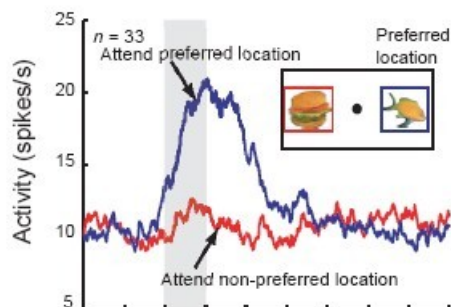


FIG. (4.6) – Effets de l'attention visuelle spatiale sur les réponses du cortex préfrontal chez le singe  
 La figure montre l'effet de l'attention sur le taux de décharge neuronale au sein du cortex préfrontal en réponse à des stimulations attendues (courbe bleue) ou non attendues (courbe rouge).

#### 4.2.5 Effets de l'attention portée sur les attributs ou des objets entiers

L'attention spatiale a dominé la majorité des recherches sur l'attention. Toutefois, l'attention peut être allouée non seulement à une localisation particulière mais aussi à une caractéristique particulière des stimuli. Bien que ce type d'attention ait été l'objet de moins d'études, les résultats d'expériences récentes utilisant des enregistrements de neurones unitaires suggèrent qu'elle pourrait reposer sur des mécanismes proches.

L'attention attribut-dépendante, c'est à dire la faculté à accroître les représentations de composantes d'une image portant une caractéristique particulière, devrait être particulièrement utile quand le sujet recherche un stimulus ayant cette caractéristique (Maunsell et Treue, 2006). Cette opération est à la base du paradigme de recherche visuelle. Dans ce paradigme, le stimulus cible et les distracteurs diffèrent par au moins une caractéristique et le sujet cherche à détecter ce stimulus par des mécanismes de recherche sérielle ou parallèle. L'attention attribut-dépendante pourrait intervenir pour amplifier la représentation neuronale du stimulus cible défini par une de ses propriétés.

La plupart des études de neurones unitaires ont été conduites sur des aires intermédiaires dans la hiérarchie visuelle comme l'aire V4 ou l'aire MT dans la voie dorsale (Maunsell et Treue, 2006). Dans l'aire V4, il a été montré une amplification des réponses neuronales pour les stimuli ayant la même orientation que celle d'une cible à détecter (Haenny et Schiller, 1988). Motter a pu montrer également une amplification des réponses dans V4 pour des stimuli ayant une couleur ou une luminance particulière (Motter, 1994). Un exemple est illustré sur la figure 4.7. Dans certaines études néanmoins, les effets de l'attention spatiale ou dirigée vers des attributs peuvent être mélangés, l'attention était souvent attirée vers des localisations spatiales particulières où se situe le stimulus ayant les attributs particuliers. Néanmoins, ces effets ont pu être séparés dans une étude de McAdams et Maunsell, qui a montré que l'attention portée vers un attribut peut amplifier les réponses neuronales de façon indépendante du focus de l'attention

spatiale (McAdams et Maunsell, 2000). De façon concordante, il a été montré que l'attention attribut-dépendante module les réponses des neurones V4 lors de la recherche d'une cible visuelle, si bien que les stimuli portant une caractéristique particulière font l'objet d'un traitement accru, indépendamment du focus de l'attention spatiale (Chelazzi *et al.*, 2001). Dans l'aire MT, des effets attentionnels robustes ont pu également être montrés. Par exemple, Martinez-Trujillo et Treue ont mis en évidence que le changement attendu de direction d'un stimulus en mouvement module la réponse de stimuli non importants pour la tâche également présents dans le champ récepteur (Treue et Martinez Trujillo, 1999).

Chez l'homme, les études électrophysiologiques de surface ont montré que le traitement d'attributs sélectifs comme la couleur ou l'orientation des stimuli s'accompagne d'une amplification des réponses évoquées précoces environ 100 ms après une stimulation en regard des dérivations occipitales (Hillyard et Anllo-Vento, 1998). Cette modulation précoce est présumée provenir d'une augmentation de l'activité neuronale au sein du cortex extra-strié pour les stimuli attendus. D'autre part, entre 140 et 180 ms, il existe une amplification attentionnelle plus marquée des réponses, dépendante de la sélection des attributs à traiter (Anllo-Vento *et al.*, 1998; Martinez *et al.*, 2001). Cette réponse différentielle est nommée 'selection negativity', est maximale en regard des dérivations occipitales et elle dure plusieurs centaines de millisecondes. Certains auteurs postulent que le début de cette composante marque l'instant temporel où un attribut particulier a été choisi et traité de manière sélective en fonction des besoins de la tâche. Les générateurs neuronaux modélisés de cette composante dépendent de l'attribut traité. De manière intéressante, lorsque plusieurs attributs doivent être traités simultanément, cette composante pour les stimuli réunissant la conjonction d'attributs n'est pas simplement la somme des composantes individuelles pour chaque attribut (Anllo-Vento et Hillyard, 1996). Il semble donc y avoir un traitement spécifique de la conjonction d'attributs, débutant environ 225 ms après les stimulations.

De plus, comme cela a été montré pour l'attention spatiale, l'attention attribut-dépendante semble être multiplicative. Les similarités entre l'attention basée sur des attributs et l'attention spatiale ouvrent la possibilité qu'elles constituent en fait deux facettes d'une même pièce. Treue et Martinez-Trujillo ont ainsi introduit le modèle '*feature-similarity gain model*', dans lequel les changements de gain d'un neurone visuel dépend de la similarité des caractéristiques de la cible et de sa sélectivité de réponse (Treue et Martinez Trujillo, 1999). La similarité peut être basée sur une localisation spatiale ou tout autre caractéristique. Ainsi, les réponses seraient accrues pour tous les neurones dont la sélectivité sensorielle est congruente avec l'état attentionnel. Dans ce modèle, les deux types d'attention, spatiale et attribut-dépendante, se combinent pour construire une carte intégrée de saillance ('*saliency integrity map*'), c'est à dire une représentation topographique de la force relative des stimuli et de leur valeur comportementale à travers l'espace visuel (Treue, 2003).

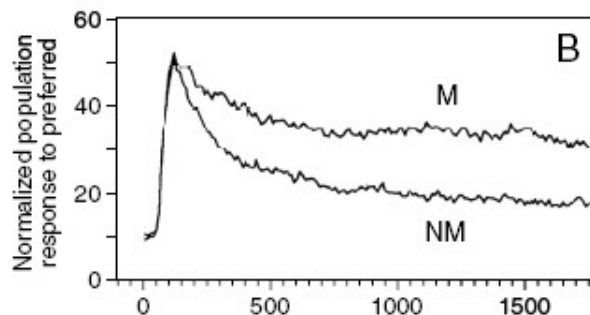


FIG. (4.7) – Effets de l'attention visuelle attribut-dépendante sur les réponses du cortex visuel de V4 chez le singe

La figure montre l'effet de l'attention sur le taux de décharge neuronale au sein du cortex de V4 en réponse à des stimulations de couleur attendues (courbe M) ou de couleurs non attendues (courbe NM).

En plus de l'attention spatiale et attribut-dépendante, des études psychophysiques, de neuro-imagerie, ou de potentiels évoqués ont montré que l'attention peut aider à sélectionner des objets entiers. Par exemple, Schoenfeld et al. ont pu montrer que l'attention portée sur le mouvement d'un stimulus (caractéristique à détecter activement dans ce paradigme) peut provoquer une augmentation des réponses pour d'autres attributs de ce stimulus (par exemple sa couleur) avec un délai de 40 à 60 ms (Schoenfeld *et al.*, 2003). Ce processus a lieu au sein du cortex occipito-temporal ventral dans le gyrus fusiforme. Ce traitement accru d'un attribut non attendu pourrait participer au processus de liage perceptif d'un objet et se produit dans ce cas entre 200 et 240 ms après la stimulation ; il pourrait participer à l'unité perceptuelle cohérente de l'objet traité. Ces données renforcent l'idée que des objets multi-attributs peuvent être considérés comme des "unités attentionnelles".

#### 4.2.6 Sources neuronales des signaux top-down lors de l'attention visuelle

Les expériences précédemment citées démontrent que l'attention spatiale ou objet-dépendante modulent les réponses du cortex visuel extra-strié et strié en fonction des nécessités de la tâche. Les recherches menées dans de nombreux laboratoires, utilisant des techniques diversifiées ont permis de montrer les sources des signaux de feedback qui modulent les réponses corticales durant l'attention spatialement dirigée. Ces sources incluent plusieurs structures clés, et en particulier le pulvinar, plusieurs régions du cortex pariétal, les FEF (Frontal Eye Fields ou champs oculogyres frontaux) et le colliculus supérieur (Corbetta et Shulman, 2002).

Chez l'animal, le rôle du FEF dans le déclenchement et la planification de mouvements saccadiques du regard est bien connu (Thompson et Bichot, 2005). Le FEF a des connexions anatomiques directes bi-directionnelles avec les aires visuelles modulées par l'attention, à savoir les aires V2,V3,V4, MT,MST,TE et TEO, ainsi qu'avec d'autres sources de contrôles top-down



comme l'aire LIP du cortex pariétal (Thompson et Bichot, 2005). Il est ainsi connecté avec les aires visuelles ventrales et dorsales, ainsi qu'avec les générateurs saccadiques. Il a pu être montré que le FEF est non seulement impliqué dans la planification de saccades réalisées, mais également dans les mécanismes d'attention spatiale dirigée, sans qu'aucune saccade ne soit produite. En fait, de nombreuses études récentes suggèrent que la sélection de cibles de saccades et l'attention visuelle spatiale partagent des mécanismes communs. Thompson propose que le FEF serait le siège d'une carte visuelle de saillance de l'environnement visuel qui spécifie les localisations de l'environnement importantes du point de vue comportemental, et nécessitant un traitement particulier (Thompson et Bichot, 2005). Cette carte de saillance résulte de la convergence de multiples cartes codant des attributs particuliers, comme la couleur et la mouvement, dans une seule carte intégrative. Plusieurs arguments vont dans ce sens :

- Le FEF est activé par des modifications bottom-up de l'environnement saillantes et significatives, alors qu'il n'est pas impliqué dans le codage d'attributs simples.
- Les processus top-down dirigés vers un but modulent l'activité du FEF.
- Le résultat des calculs menés au sein du FEF est l'établissement d'un signal "tout-ou-rien", codant la localisation la plus significative de l'environnement visuel du point de vue comportemental et menant à la réalisation d'une saccade ouverte ou non.

Néanmoins, cette carte de saillance n'est pas une commande saccadique directe mais plutôt une carte de saillance. Le FEF envoie une commande de mouvement au colliculus supérieur et aux centres générateurs de saccades du tronc cérébral, qui eux mêmes envoient une commande aux muscles oculo-moteurs. D'un point de vue expérimental, il a été montré que le FEF peut être activé lors de la détection d'une cible visuelle, indépendamment de la réalisation d'une saccade (Thompson et Bichot, 2005). La sélection d'une cible n'est donc pas dépendante de la réalisation d'une saccade. Si l'activité du FEF est modulée par des facteurs bottom-up, elle l'est également par des facteurs top-down. Ainsi, l'activité du FEF est plus importante lorsqu'une cible ayant les caractéristiques visées est détectée que lorsqu'un stimulus distracteur est présenté.

Le lien entre l'activité du FEF et la modulation de contraste liées à l'attention ont été bien établies par plusieurs expériences de micro-stimulations. Moore et Fallah ont ainsi pu montrer que lorsque le FEF est stimulé électriquement, une saccade est produite dans une direction dépendante du site de stimulation mais que lorsque cette stimulation est infra-liminaire, elle augmente la sensibilité au contraste d'une cible présentée au moment de la stimulation (Moore et Fallah, 2004). Allant encore plus loin dans cette démarche, ces auteurs ont montré que la stimulation du FEF augmente l'activité des neurones de V4 à la présentation d'une cible visuelle (Moore et Armstrong, 2003). Ces études montrent donc que la microstimulation du FEF a des effets comportementaux et physiologiques qui miment ceux de l'attention visuo-spatiale. De façon convergente chez l'homme, il a pu être montré que l'activité BOLD du FEF augmente dans la période d'attente entre le moment de survenue d'un indice orientant l'attention spatiale et l'apparition du stimulus à traiter (Corbetta et Shulman, 2002). En fait, le même réseau distribué attentionnel est activé lors de l'attention en l'absence de stimulation visuelle qu'en présence de

stimulations visuelles : ce réseau comprend le FEF, le SEF (Supplementary Eye Field) et le lobule pariétal supérieur. Cette activation dans la période d'attente du stimulus est concomitante d'une augmentation d'activité des régions visuelles, suggérant que les mécanismes top-down pré-stimulus augmentent la sensibilité du cortex visuel avant l'apparition des stimuli visuels.

Concernant l'implication du cortex pariétal, de nombreuses données sont également convergentes chez l'animal et chez l'homme pour suggérer une implication majeure du lobule pariétal supérieur lors des processus attentionnels top-down (Constantinidis, 2006). Au sein de l'aire intrapariétale latérale (aire LIP), il existe des neurones répondant à des entrées visuelles limitées spatialement et signifiantes du point de vue comportemental. Ces neurones pourraient participer à la représentation topographique de l'environnement encodant la saillance de différents objets et leur "priorité comportementale" (Serences et Yantis, 2006; Gottlieb, 2007). A l'instar du FEF, les neurones de l'aire LIP sont modulés par de nombreux facteurs, comme les buts de l'individu, le contexte comportemental, les souvenirs du sujet et l'attente d'une récompense. En d'autres termes, l'aire LIP pourrait aussi être considérée comme une carte de saillance. L'aire LIP a de fortes connexions avec le système visuel extra-strié ventral et dorsal et contient des représentations rétinotopiques du monde extérieur. La saillance des objets externes peut être soit liée à l'objet lui-même ou être dépendante de facteurs liés au sujet. A l'instar du FEF à nouveau, l'aire LIP peut être soit impliquée dans des déploiements de l'attention, mais également lors de mouvements saccadiques des yeux. Les neurones de l'aire LIP codent ainsi la sélection et les souvenirs de cibles de saccades. Néanmoins, ces deux phénomènes peuvent être dissociés expérimentalement et ainsi, l'aire LIP ne semble pas directement impliquée dans la commande motrice saccadique. En fait, l'étape de décision motrice saccadique semble être liée à l'implication de neurones particuliers du FEF, qui répondent seulement lors de la planification de saccades réalisées, et qui ne sont pas retrouvés dans l'aire LIP. En somme, la carte de saillance de l'aire LIP pourrait servir dans la sélection de cibles attentionnelles signifiantes, qui pourraient constituer des cibles "désirables" de saccades (Gottlieb, 2007). Toutefois, la décision finale motrice est liée à l'implication de régions situées en aval comme le FEF.

Récemment, sur la base d'études en IRMf, Corbetta et Shulman ont proposé un modèle des réseaux attentionnels communément activés lors de processus bottom-up et top-down vers des stimuli environnementaux (Corbetta et Shulman, 2002; Corbetta *et al.*, 2008).

Dans ce modèle, un réseau dorsal est préférentiellement activé lorsque l'attention est dirigée volontairement par les sujets afin d'accomplir certains buts. Ce réseau comprend des régions du cortex frontal centrées autour du FEF, et des régions pariétales centrées autour du lobule pariétal supérieur. Ce réseau est plus particulièrement impliqué dans des processus top-down, permettant de maintenir et de générer des signaux endogènes basés sur des objectifs et il envoie des signaux descendants biaisant le traitement sensoriel en conséquence. Cette conclusion est basée avant tout sur des données montrant que ce réseau dorsal est pré-activé dans l'attente

d'un objet dans une localisation particulière et/ou ayant certaines caractéristiques visées, ou lors de la préparation d'une réponse spécifique ou enfin lors de la mémorisation à court-terme d'une scène visuelle.

Un second système, le réseau fronto-pariétal ventral, n'est pas activé par les attentes ou la préparation de réponses mais répond de concert avec le système dorsal lorsqu'un stimulus saillant apparaît. Les systèmes ventraux et dorsaux sont tous deux activés durant les processus de ré-orientation, par exemple lors de la détection de stimuli significatifs à une localisation inattendue. Ce réseau attentionnel ventral s'articule autour du cortex de la jonction temporo-pariétale (à l'intersection de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur, du lobule pariétal inférieur et du cortex occipital latéral) et le cortex frontal ventro-latéral, incluant une portion du gyrus frontal moyen, du gyrus frontal inférieur, de l'opercule frontal et de l'insula. Initialement, Corbetta et Shulman avaient postulé que lorsque l'attention est dirigée vers une nouvelle source d'information (ré-orientation dirigée vers un stimulus), ce système ventral interrompt la sélection en cours maintenue par le réseau dorsal, qui en retour dirige l'attention du sujet vers le nouveau stimulus. Plus récemment, ces auteurs ont affiné ce modèle, en particulier pour les fonctions du réseau ventral. En particulier, le réseau attentionnel ventral serait plus particulièrement impliqué dans les processus de ré-orientation pour des stimuli importants du point de vue comportemental. La distinction est donc que ce n'est pas nécessairement la saillance des stimuli qui active ce réseau, mais plutôt sa valeur comportementale pour la tâche en question. En d'autres termes, ce réseau ne répond pas à tous les changements de l'environnement sensoriels, mais plutôt à ceux qui sont importants pour la réalisation d'une tâche, qu'ils soient saillants ou non. Ce modèle est illustré sur la figure 4.8.

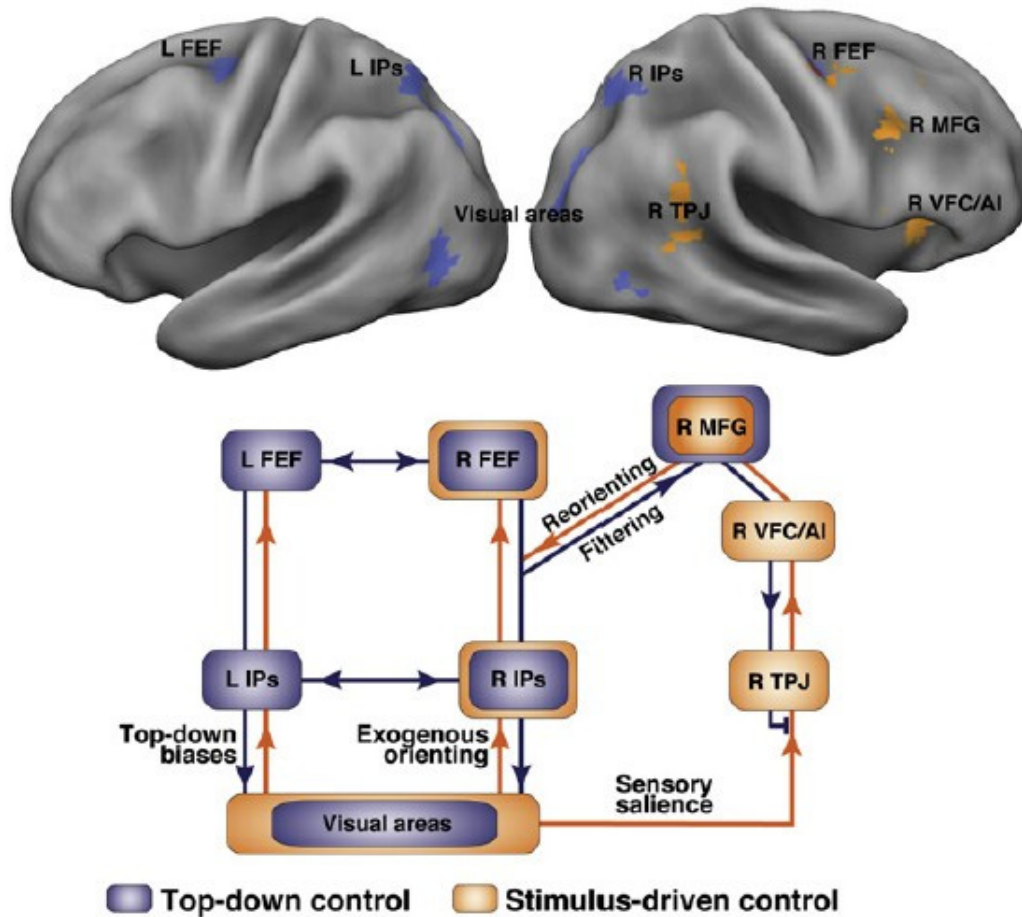


FIG. (4.8) – Modèles des réseaux attentionnels de Corbetta et Shulman

Haut : Résultats d'une méta-analyse des activations lors de processus attentionnels. Le réseau dorsal (bleu) est activé lors de l'attente d'un stimulus tandis que le réseau ventral (orange) est activé par des stimuli inattendus et signifiants pour le comportement. Bas : Modèle des interactions des réseaux dorsaux et ventraux. Le réseau dorsal envoie des informations top-down biaisant les régions sensorielles et restreignant l'activité du réseau ventral pour les stimuli signifiants. Quand un stimulus nouveau inattendu arrive induisant une ré-orientation de l'attention, le réseau ventral est activé et module l'activité du réseau dorsal.

Concernant le pulvinar, plusieurs études ont montré son implication dans les processus d'attention visuelle, et plus particulièrement dans l'établissement de cartes de saillance dans un cadre rétinotopique (Shipp, 2004). Le pulvinar visuel contient des cartes rétinotopiques, à l'instar des régions visuelles avec lesquelles il est connecté. Par l'intermédiaire de connexions cortico-pulvino-corticales, le pulvinar pourrait faciliter la coordination du traitement cortical, en favorisant la formation d'assemblées synchronisées entre plusieurs aires. Ce mécanisme pourrait assurer l'amplification attentionnelle de stimuli visuels entrant en compétition.

#### 4.2.7 Sélection attentionnelle et fonctions cognitives connexes

Comme nous l'avons vu, l'attention est donc un mécanisme clé opérant pour la sélection d'objets sensoriels pertinents à traiter. Quand un sujet traite activement un stimulus, l'information contenue dans ce stimulus est plus susceptible d'être mémorisée. En d'autres termes, l'information en mémoire de travail est constituée de l'information associée aux objets activement attendus par les sujets. La sélection attentionnelle est donc un maillon essentiel du maintien d'objets en mémoire de travail. Ainsi, mémoire de travail et attention sont deux processus intimement liés (Miller et Cohen, 2001; Deco et Rolls, 2005; Knudsen, 2007).

De la même manière, les mécanismes de sélection attentionnelle peuvent également s'étendre plus généralement à la sélection d'objets mentaux, indépendamment d'entrées sensorielles. Ce type d'opérations peut par exemple être engagée dans la résolution de conflits cognitifs ; dans ce type de situations, plusieurs réponses comportementales sont possibles, certaines étant plus automatiques mais non adaptées à la tâche, alors que la réponse adaptée nécessite un traitement contrôlé.

### 4.3 Contrôle cognitif et évaluation de performance

#### 4.3.1 Le concept d'évaluation de performance

La réalisation de comportements adaptatifs dirigés vers un but requière comme nous l'avons vu un système de contrôle cognitif permettant de sélectionner des informations importantes dans le contexte du sujet, et d'organiser et optimiser les traitements neuronaux adéquats (Rushworth et Behrens, 2008; Rushworth *et al.*, 2004). Lors de la réalisation de comportements dirigés vers un but, les processus de prise de décision sont biaisés par l'anticipation du résultat des actions entreprises. Les différences entre les conséquences anticipées et effectivement obtenues peuvent être utilisées pour optimiser le comportement. Evaluer le caractère adéquat ou non d'une "performance" est donc crucial pour déterminer et implémenter des ajustements comportementaux adaptés (Ridderinkhof *et al.*, 2004).

Par exemple, si une récompense anticipée n'est pas délivrée, de nouvelles contingences entre action et récompense doivent être apprises ; les informations jouant le rôle de feedback négatifs peuvent être alors être utilisées pour changer les règles d'association stimulus-réponse vers une autre règle plus adaptée ; la détection d'une erreur dans la performance peut aussi être utilisée pour ralentir le comportement du sujet et effectuer une action plus adaptée.

Du point de vue anatomique, des données convergentes électrophysiologiques, de neuro-imagerie et lésionnelles suggèrent que le cortex frontal joue un rôle clé dans ces processus, et plus particulièrement le mur frontal médian (Ridderinkhof *et al.*, 2004). D'autres structures cérébrales

sont impliquées dans ces processus et nous détaillerons le réseau ainsi que les particularités fonctionnelles de chaque structure.

### 4.3.2 Rôle du mur frontal médian dans les processus d'évaluation de performance

Dans une première partie, nous évoquerons les données électrophysiologiques chez le primate, et les études de neuro-imagerie fonctionnelle qui montrent l'importance du cortex frontal médian dans l'évaluation des conséquences d'action échouées, et dans les situations de conflit cognitif. Ces situations ont en commun le fait qu'elles signalent que des buts visés ne seront pas atteints ou que des récompenses ne seront pas obtenues si le niveau de contrôle cognitif n'est pas accru.

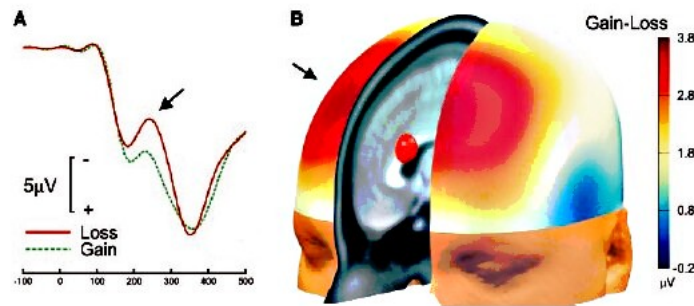
### 4.3.3 Evaluation des conséquences des actions échouées

Les enregistrements électrophysiologiques chez les primates non humains montrent que le cortex frontal mésial est impliqué dans l'évaluation de performances donnant lieu à un échec (Shidara et Richmond, 2002; Ito *et al.*, 2003). Des populations neuronales distinctes du cortex frontal mésial au sein du champ occulogyre secondaire (SEF - Supplementary Eye Field) et du gyrus cingulaire antérieur moteur (CMAr), sont sensibles à l'attente et à l'obtention d'une récompense (Shidara et Richmond, 2002; Ito *et al.*, 2003). De plus, les neurones de CMAr sont sensibles aux réductions inattendues de récompenses (Shima et Tanji, 1998). De la même manière, des groupes neuronaux spécifiques dans la profondeur du sillon cingulaire (aire 24c) déchargent lors des réponses erronées ou lors des omissions inattendues de récompense. Ces données suggèrent que ces populations neuronales pourraient être impliquées dans la détection d'un écart entre le résultat obtenu et le but visé (Shima et Tanji, 1998).

Les études de neuro-imagerie chez l'Homme sont convergentes, montrant que le gyrus cingulaire antérieur dorsal est impliqué dans le traitement des conséquences des actions donnant lieu à un résultat non favorable. Ces études utilisent des récompenses ou des punitions monétaires ou des feedback abstraits sur la performance (Ullsperger et von Cramon, 2003; O'Doherty *et al.*, 2003a).

Les enregistrements électrophysiologiques chez l'Homme ont identifié une réponse évoquée, corrélat potentiel de ces activités neuronales chez l'animal (Nieuwenhuis *et al.*, 2004; Gehring et Willoughby, 2002); cette composante évoquée par l'apparition d'un feedback signalant le résultat d'une performance a ainsi été dénommée FRN - Feedback Related Negativity. Cette onde de polarité négative a une latence d'environ 250 à 300 ms après la survenue du feedback, et est d'amplitude plus importante pour les feedback négatifs que pour les feedback positifs.

Plusieurs études ont montré que l'amplitude de la FRN est dépendante du résultat escompté d'une action. Un exemple de FRN est illustré sur la figure 4.9.



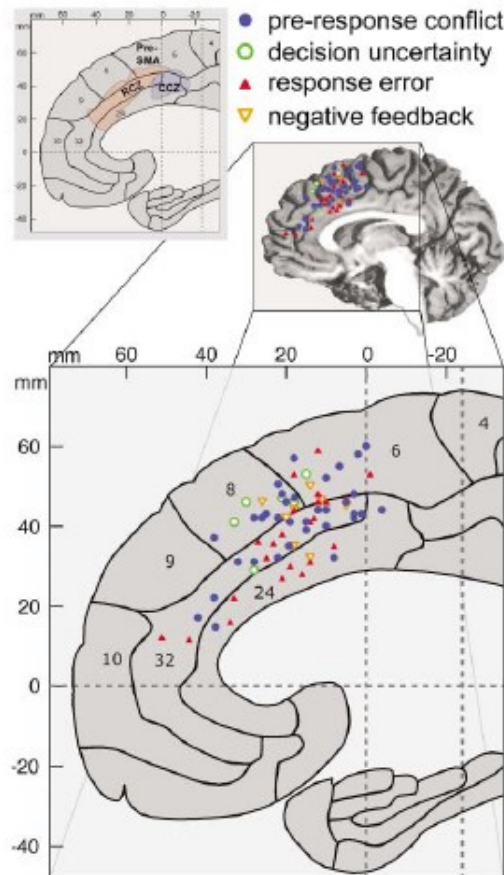
**FIG. (4.9) – Feedback-Related Negativity**

*La figure montre la réponse évoquée dénommée FRN, enregistrée en regard des régions fronto-centrales, lors de l'apparition d'un signal signalant un gain ou une perte monétaire (partie gauche). Les techniques de modélisation de source suggèrent un générateur situé au niveau du gyrus cingulaire antérieur (partie droite).*

Le timing de cette réponse électrophysiologique suggère que le cortex frontal mésial participe à l'évaluation rapide de stimuli signifiant le résultat d'une action. D'autre part, l'amplitude de la FRN est liée l'amplitude de l'erreur, et ce de façon normalisée par rapport à au résultat escompté (Holroyd *et al.*, 2004a).

#### 4.3.4 Evaluation des erreurs produites dans une tâche

Les études chez les primates ont montré qu'en plus des cellules sensibles au feedback, le gyrus cingulaire rostral est également le siège de cellules sensibles à l'erreur (Ito *et al.*, 2003). Corroborant ces résultats, les études de neuro-imagerie réalisés chez l'homme ont montré que le cortex frontal mésial s'active lorsqu'un sujet produit des erreurs, en comparaison d'actions correctes, dans des tâches de choix forcé avec deux choix possibles (Holroyd *et al.*, 2004b). Les activations rapportées couvrent une large étendue le long de l'axe antéro-postérieur du cortex frontal mésial, avec une focalisation particulière le long du gyrus cingulaire antérieur rostral (figure 4.10).



**FIG. (4.10) – Régions du cortex frontal mésial impliquées dans l'évaluation d'actions**

La figure montre le résultat d'une méta-analyse portant sur les activations observées en IRMf et PET lors de tâches impliquant un des 4 processus distincts suivants : gestion de conflits, prise de décisions incertaines, erreurs de réponse et évaluation de feedback négatif.

En accord avec ces études chez l'animal et de neuro-imagerie, les études électrophysiologiques de scalp ont mis en évidence une réponse évoquée sensible à l'erreur dont l'origine supposée est le cortex frontal mésial postérieur, et qui est atténuée chez les patients ayant une lésion du gyrus cingulaire dorsal (Nieuwenhuis *et al.*, 2004). Cette "response-related ERN" se développe au moment de la première activité musculaire incorrecte et culmine environ 100 ms plus tard, indiquant que le générateur sous-jacent a accès à une copie d'efférence de la réponse incorrecte initiée. Cette réponse est produite par les erreurs induites dans des conditions de réponse avec pression temporelle, et de façon indépendante de l'effecteur de réponse utilisé (comme les mains, les pieds, les yeux ou la voix) ; elle augmente avec l'amplitude de l'erreur (Nieuwenhuis *et al.*, 2004). Les erreurs dans ces tâches résultent avant tout de réponses prématurées, mais un traitement continu des stimuli après la réponse peut procurer suffisamment d'information pour une évaluation du résultat. La morphologie, la polarité et la distribution de scalp de l'ERN produite par des erreurs est similaire à celle de la FRN, suggérant que ces potentiels d'erreur



pourraient indexer un mécanisme générique de traitement de l'erreur au sein du cortex frontal mésial postérieur.

Une théorie récente postule que le rôle du gyrus cingulaire dorsal dans la gestion des erreurs et l'évaluation de feedback négatifs peut être compris dans un cadre théorique commun (Holroyd et Coles, 2002). Cette théorie est basée sur des études précédentes qui ont montré que les erreurs de prédiction de récompense sont codées par des changements phasiques d'activité des neurones du système dopaminergique du tronc cérébral : ceux-ci présentent une augmentation de décharge transitoire lorsque les événements en cours sont soudainement meilleurs que prévus, et diminuent leur activité lorsqu'au contraire les événements sont pires que ceux prévus. Cette théorie suggère que les signaux dopaminergiques phasiques sont transmis au gyrus cingulaire dorsal, où les signaux sont utilisés pour améliorer la performance en accord avec les principes de l'apprentissage par renforcement. De plus, elle propose que ces signaux modulent l'activité des neurones moteurs du gyrus cingulaire, mesurables sur le scalp comme des modifications de l'amplitude de l'ERN.

Cette théorie prédit donc que la même région du gyrus cingulaire dorsal devrait être activée par des erreurs de réponse et des feedback négatifs inattendus. De plus, durant l'apprentissage d'actions basé sur la récompense, l'activité neurale de cette aire devrait graduellement se propager de façon rétrograde depuis le feedback vers les actions qui permettent de prédire le feedback. Ces prédictions ont été confirmées en utilisant des études électrophysiologiques de scalp, ou lors d'études de neuro-imagerie (Holroyd *et al.*, 2004b; Holroyd et Coles, 2002). De plus, anticipation de récompense et activité liée à l'erreur de prédiction au sein du gyrus cingulaire antérieur pourraient être particulièrement liées à la sélection des actions. Un exemple est illustré sur la figure 4.11. L'activité associée à l'anticipation des récompenses et au traitement des erreurs de prédiction ont toutes deux été rapportées à la fois durant l'apprentissage associatif pavlovien et durant l'apprentissage instrumental au sein du système dopaminergique (Rushworth *et al.*, 2004). Par contre, les cellules du gyrus cingulaire antérieur codent plus étroitement la valeur attendue des actions que la valeur attendue des stimuli. De façon similaire elles codent préférentiellement les prédictions d'erreur dans les situations instrumentales où l'information apprise va guider de futures actions. Rushworth propose ainsi que certaines populations neuronales au sein du gyrus cingulaire antérieur pourrait coder plus particulièrement la valeur des actions entreprises (Rushworth *et al.*, 2007).

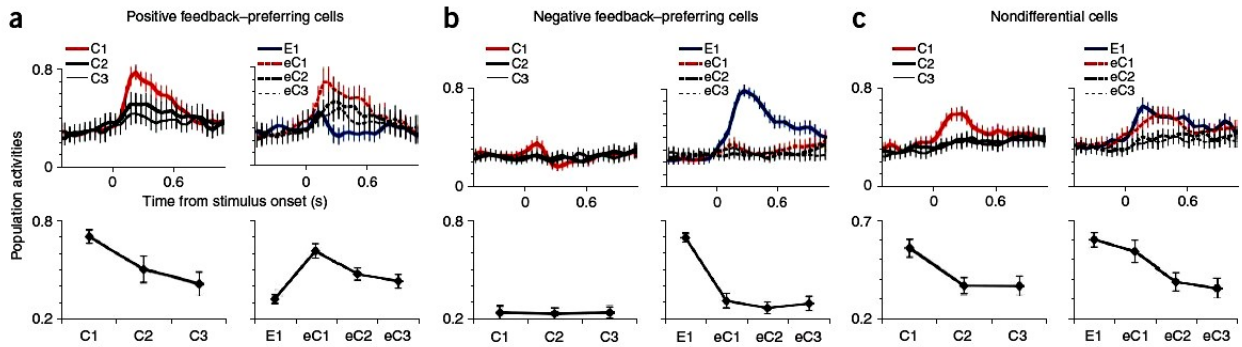


FIG. (4.11) – Codage des prédictions d’erreur au sein du gyrus cingulaire dorsal du singe

La figure montre les changements d’activité d’une population de neurones du sillon cingulaire chez le singe durant un apprentissage des contingences action-récompense lors de la présentation de feedback. 3 types de neurones ont été individualisés : a) neurones préférentiellement activés par des feedback positifs b) neurones préférentiellement activés par des feedback négatifs c) neurones sans valence préférentielle. Le singe apprend par essai-erreur quelles actions sont récompensées. Les neurones feedback positifs répondent au premier feedback positif (C1) obtenu par hasard, puis leur activité est moins forte lorsque d’autres feedback positifs anticipés sont obtenus (C2 et C3). De même, les neurones feedback négatifs répondent au premier feedback négatif obtenu (E1), puis leur activité décroît lorsque l’animal a adapté son comportement.

#### 4.3.5 Conflit cognitif et activation du cortex frontal mésial

Une théorie alternative propose que le cortex frontal mésial, et en particulier le gyrus cingulaire dorsal, est impliqué dans la gestion de conflits de réponse (Botvinick *et al.*, 2001). Comme nous l’avons vu plus haut, cette situation se produit lorsque plusieurs réponses sont possibles dans une tâche donnée, certaines plus évidentes et d’autres moins automatiques, et que les diverses réponses possibles sont préparées durant la même période temporelle. La situation de conflit peut se produire avant la réponse, lorsque plusieurs réponses sont possibles ou après, lorsqu’une erreur a été produite et que sa détection rentre en conflit avec le traitement continu des stimuli. Dans cette théorie, le cortex frontal mésial signale aux autres structures cérébrales que le niveau de contrôle cognitif doit être accru.

#### 4.3.6 Rôle du cortex frontal mésial dans l’adaptation des comportements

Malgré leurs spécificités propres, les théories proposées plus haut ont pour point commun de placer le cortex frontal mésial dans un rôle évaluatif. Ainsi, le cortex frontal mésial intervient lorsque le but visé dans une tâche donnée devient plus difficile à atteindre, et que le niveau de contrôle cognitif doit être accru.

En conséquence, il est logique de postuler que le gyrus cingulaire dorsal intervient dans l’adaptation du comportement lors de tâches dirigées vers un but. De fait, des travaux expérimentaux récents mettent en évidence le lien entre adaptation du comportement et activité du gyrus cingulaire antérieur.

### **Cortex frontal mésial et adaptation comportementale à court-terme**

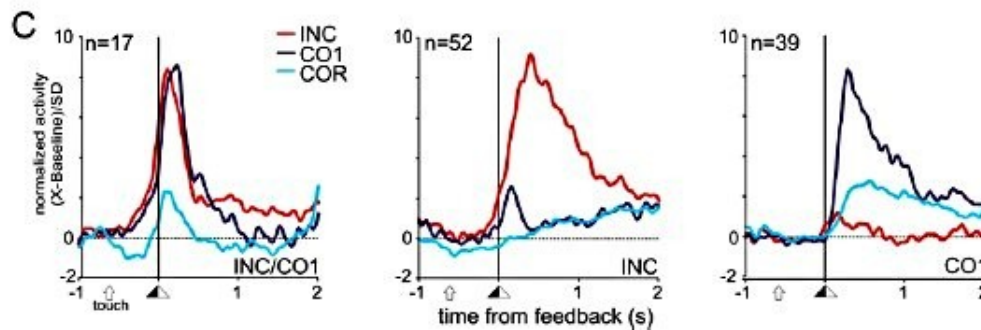
L'adaptation du comportement peut être quasiment immédiate après une situation de conflit cognitif ou après une erreur du sujet lors de tâches multi-essais. L'effet de l'adaptation peut être évalué de plusieurs manières (Botvinick *et al.*, 2001). Par exemple, il peut se traduire par une augmentation du temps de réaction lors des essais suivant une erreur ou une situation de conflit, le sujet devenant plus précautionneux. D'autre part, il peut aussi se manifester par une amélioration de l'efficacité de la performance lors des essais subséquents du fait d'une augmentation du contrôle et d'une résistance aux interférences distractives.

Plusieurs études ont montré un lien entre l'activation du gyrus cingulaire antérieur et l'adaptation du comportement ainsi jugée. Par l'exemple, l'amplitude de l'ERN sur est corrélée avec le ralentissement des réponses sur les essais ultérieurs. Plusieurs études de neuro-imagerie ont aussi pu montrer que l'activation du gyrus cingulaire antérieur est corrélée avec le ralentissement post-erreur, par exemple lors des tâches de Stroop (Ridderinkhof *et al.*, 2004). L'implémentation neuronale de l'adaptation comportementale pourrait néanmoins dépendre d'autres structures. Par exemple, l'activation du gyrus cingulaire antérieur est corrélée à celle du cortex frontal dorso-latéral lors des essais suivants, qui pourrait ainsi être considéré comme l'effecteur du contrôle (Botvinick *et al.*, 2001). Les liens entre le gyrus cingulaire antérieur et le cortex frontal dorso-latéral restent cependant peu connus, et en particulier leur timing d'activation lors de la détection d'erreurs et l'adaptation du comportement.

### **Cortex frontal mésial et adaptation comportementale à moyen terme**

Il a été montré à plusieurs reprises lors d'études chez l'animal et chez l'homme que le gyrus cingulaire antérieur est impliqué lors de processus d'apprentissage basé sur des récompenses. Par exemple, chez l'animal, il a été montré que les cellules du gyrus cingulaire antérieur rostral déchargent lorsqu'un singe effectue des erreurs consécutives à une action, et lorsque celles-ci sont suivies d'un changement dans la sélection des actions (Shima et Tanji, 1998). Récemment, Quilodran et Procyk ont montré lors d'une tâche d'exploration et d'exploitation de ressources chez le singe que le gyrus cingulaire antérieur intervient dans le codage de feedback survenant lors de l'exploration (Quilodran *et al.*, 2008). Dans une tâche où alternent des périodes d'exploration des actions possibles puis exploitation des actions récompensées, le gyrus cingulaire antérieur évalue les feedback positifs et négatifs importants pour l'adaptation comportementale. Un exemple est illustré sur la figure 4.12. En particulier, il génère des signaux spécifiques à la première récompense, correspondant à la fin de la période d'exploration. Ces signaux disparaissent dans les périodes d'exploitation mais sont immédiatement transférées à l'initiation des essais, un transfert comparable aux phénomènes d'apprentissage observés pour les neurones dopaminergiques. De façon importante, un mécanisme d'apprentissage similaire était

également observé pour l'activité gamma de haute fréquence des potentiels de champ proche.



**FIG. (4.12) – Activités neuronales liées au feedback au sein du gyrus cingulaire dorsal du singe**

La figure montre l'activité de populations neuronales calée sur le feedback de la performance au sein du sillon cingulaire chez le singe durant un apprentissage d'actions dirigées vers une récompense. 3 types de populations neuronales ont été individualisées. Figure gauche : neurones répondant préférentiellement au feedback négatif (INC) et au premier feedback correct (CO1). Figure du milieu : neurones répondant sélectivement au feedback négatif (INC). Figure droite : neurones répondant préférentiellement au premier feedback correct (C1).

Cette constatation a pu être corroborée chez l'homme en IRMf lors de paradigmes proches (O'Doherty *et al.*, 2003a).

Récemment, l'effet des lésions cingulaires antérieures sur l'apprentissage basé sur les récompenses a pu être évalué chez le singe. Kennerley *et al.* ont appris à des macaques à manipuler un levier pour obtenir des récompenses alimentaires (Kennerley *et al.*, 2006). Dans une expérience, la récompense était associée à une action déterminée, qui changeait périodiquement. L'action produite par l'animal était dépendante des processus de renforcement produite par celle-ci durant les cinq essais précédents. Toutefois, après lésion du gyrus cingulaire, les choix étaient influencés uniquement par les contingences action-récompenses les plus récentes. La région critique au sein de gyrus cingulaire est la partie antérieure du sillon cingulaire. Ainsi, l'histoire des récompenses associées à une action détermine normalement la valeur de cette action. L'action ayant la plus forte valeur est celle qui a la plus de probabilité d'être choisie. Les résultats obtenus par Kennerley suggèrent que le gyrus cingulaire antérieur intervient dans le codage de la relation entre nos expériences précédentes et les choix volontaires. Il était ainsi montré que le gyrus cingulaire antérieur n'utilise pas simplement les feedback d'erreurs pour mettre à jour leurs estimations de valeurs associées aux actions, mais aussi les feedback positifs ou les récompenses. Les choix ultérieurs dépendent des valeurs associées à chaque action.

Les études EEG de scalp chez l'homme montrent que lors de tâches nécessitant de découvrir par essai-erreur des associations entre stimuli et récompenses, les réponses à l'erreur sont progressivement calées sur le feedback puis ultérieurement à la réponse du sujet (Ridderin-

khof *et al.*, 2004). Ceci témoigne vraisemblablement de l'apprentissage du sujet des situations conduisant à une erreur, sous l'influence initiale du feedback puis progressivement internalisées. Chez l'homme, l'effet de lésions du gyrus cingulaire dorsal a pu être étudié chez des patients ayant subi une cingulotomie pour des dépressions sévères résistantes au traitement médicamenteux. Il a ainsi pu être mis en évidence que la cingulotomie provoque une diminution des performances comportementales lors de tâches d'apprentissages d'actions menant à une récompense. Les patients devaient effectuer un mouvement basé sur un feedback indiquant une récompense monétaire. Une diminution de récompense induisait un changement de comportement avant la cingulotomie, alors que les erreurs étaient plus souvent présentes après cingulotomie. Dans cette même étude, l'enregistrement de populations neuronales cingulaires avant l'ablation a mis en évidence que ces neurones déchargent lors d'une réduction de récompense, et que cette modulation d'activité détermine un changement de comportement (Williams *et al.*, 2004).

#### 4.3.7 Cortex frontal dorso-latéral et évaluation de performance

Le cortex frontal mésial n'est pas la structure frontale impliquée dans le traitement du feedback suivant les actions entreprises. Comme nous l'avons souligné précédemment, il est très commun d'observer des activations du cortex frontal dorso-latéral (BA9/46) concomitantes de l'activation du gyrus cingulaire antérieur.

Chez l'animal, les travaux de l'équipe de Watanabe en particulier, ont montré la diversité des mécanismes durant lesquels le cortex frontal dorso-latéral est impliqué (Watanabe et Sakagami, 2007). Il est bien connu que le cortex frontal dorso-latéral est impliqué dans des processus purement cognitifs, comme le maintien et la manipulation d'information en mémoire de travail, l'inhibition de réponse ou plus généralement l'établissement de significations pour des stimuli importants. Ainsi, certains neurones codent la signification comportementale des stimuli, c'est à dire la séquence comportementale que l'animal doit effectuer pour un stimulus donné, tandis que d'autres codent la valeur associative des stimuli, c'est à dire l'évènement associé à un stimulus. Une des propriétés les plus importantes des réponses de cette aire cérébrale est leur dépendance vis à vis du contexte et de la valeur comportementale des stimuli. Par exemple, Watanabe *et al.* ont montré que certains neurones préfrontaux peuvent répondre aussi bien à des indices visuels qu'auditifs qui signifient une action à produire en vue d'une récompense. La convergence d'informations sensorielles en provenance des cortex associatifs postérieurs vers le cortex préfrontal pourrait en partie expliquer ce type de comportement. En dehors de ces opérations cognitives, cette même équipe a montré que les neurones de cette région sont impliqués dans des processus liés à la motivation. Ainsi, au sein du cortex préfrontal, il a été mis en évidence des patterns de réponse complexes de plusieurs types liés aux résultats des actions entreprises. Certains neurones déchargent pour des récompenses déterminées, d'autres pour des récompenses associées à une action particulière (neurones associés au renforcement d'une

action), et certains enfin déchargent lors d'erreurs ou de feedback négatifs. Ce type de pattern a été observé au sein de l'aire 8, de l'aire 46 ou de l'aire 12. De façon intéressante, certains neurones déchargent lors d'erreurs, indépendamment d'une récompense ou d'une punition donnée à l'animal. Ces réponses sont également liées au contexte de la tâche (par exemple liées à la situation GO dans une tâche de GO/NO GO, ou associées à la congruence entre réponse attendue et réponse obtenue). Une autre série de travaux montre que l'activité des neurones préfrontaux durant le maintien en mémoire dans des tâches de mémoire de travail est modulée par l'anticipation d'une récompense particulière éventuelle. Un exemple de ce comportement est illustré sur la figure 4.13. L'activité de ces neurones suggère une interaction entre une information liée à la mémoire de travail et anticipation de récompense. Cette interaction pourrait aider l'animal à se préparer plus efficacement pour obtenir une récompense.

L'ensemble de ces travaux suggère que le cortex frontal dorso-latéral est impliqué dans des processus purement cognitifs et stratégiques et des processus de traitement ou d'anticipation de récompense. Ainsi, cette région pourrait participer à l'intégration de mécanismes motivationnels liés au traitement ou à l'anticipation d'une récompense et de mécanismes cognitifs, lors des comportements dirigés vers un but déterminé (Watanabe et Sakagami, 2007). Là encore, la forte convergence d'informations issues du système limbique et des cortex associatifs postérieurs pourrait favoriser ce type de comportement. Elle pourrait participer au contrôle top-down des processus cognitifs permettant la construction de plans et l'organisation du comportement nécessaire pour parvenir aux buts visés. Ce type d'interaction pourrait représenter la spécificité du cortex frontal dorso-latéral au sein du panel des régions activées dans ce type de tâches.

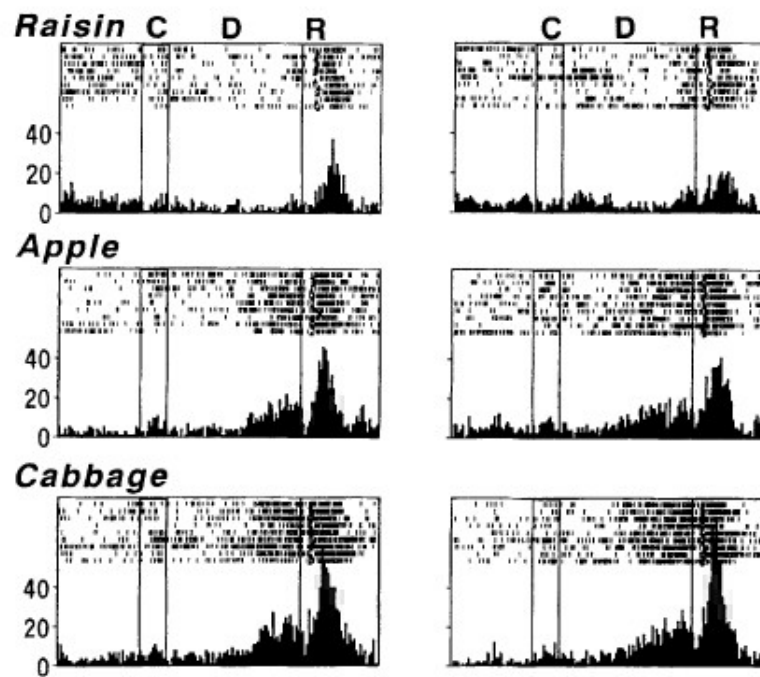


FIG. (4.13) – *Interaction entre processus cognitifs et motivationnels au sein du cortex frontal dorso-latéral*

*La figure montre le pattern d'activité d'un neurone du cortex frontal dorso-latéral du singe lors d'une tâche de mémoire de travail récompensée. Durant la tâche, l'activité de ce neurone augmente dans le délai (D) entre cue (C) et récompense (R), lorsque l'animal peut anticiper une récompense de type pomme (apple) ou chou (cabbage). La récompense induit également une augmentation d'activité similaire.*

De façon confirmative, les études cliniques chez l'homme indiquent que les patients ayant des lésions du cortex frontal dorso-latéral ont des difficultés à utiliser l'information de feedback pour guider leur comportement (Petrides et Milner, 1982). Les études d'activation montrent que cette région est activée comme le gyrus cingulaire antérieur lorsqu'un sujet commet des erreurs (Ullsperger et von Cramon, 2003; Carter *et al.*, 1998; Kiehl *et al.*, 2000). De plus, dans une étude électrophysiologique de scalp chez des patients cérébro-lésés, il a été suggéré que ces deux régions interagissent pour évaluer les réponses et ajuster le niveau de contrôle cognitif en fonction des nécessités de la tâche (Gehring et Knight, 2000).

#### 4.3.8 Cortex orbito-frontal et évaluation de performance

Une autre région du cortex frontal est très communément activée lors de comportements dirigés vers des récompenses, à savoir le cortex orbito-frontal.

Si les troubles comportementaux consécutifs aux lésions orbito-frontales sont connus de longue date (comme le célèbre cas de Phineas Gage), leur caractérisation précise et surtout les méca-

nismes supposés à l'origine des déficits observés ont été individualisés beaucoup plus récemment (Bechara, 2004). Il a ainsi pu être mis en évidence que malgré la conservation de facultés cognitives globalement conservées, en particulier concernant des processus classiquement liés au lobe frontal comme la mémoire de travail ou les facultés d'attention sélective, les patients souffrant de lésions orbito-frontales présentent des difficultés majeures lors des processus de prise de décision (Bechara, 2004). Ces difficultés pourraient être liés à des déficits du traitement émotionnel associés à des situations particulières.

En particulier, lors des tâches comportant des décisions risquées, les patients présentent des difficultés pour adapter leur comportement aux contingences de la tâche et vont avoir tendance à effectuer des choix risqués conduisant à des pertes monétaires (Bechara, 2004). Dans une série de travaux célèbres, l'équipe de Damasio a postulé que le cortex orbito-frontal pourrait participer à l'établissement du lien qui se construit progressivement entre une situation particulière, et l'état somatique dépendant du système nerveux autonome induit par cette situation (théorie de la '*somatic marker hypothesis*') (Bechara *et al.*, 2000). En situation de prise de décision, le cortex orbito-frontal réactive cet état somatique, pouvant ainsi biaiser la prise de décision vers les choix optimaux. Dans ce contexte, la lésion de cette région détruit la capacité des patients à activer cet état somatique, si bien que tous les choix possibles deviennent émotionnellement équivalents. La décision dans ce cas ne repose plus que sur des paramètres cognitifs, qui ne permettent à eux seuls d'effectuer une décision adaptée. Malgré son importance, cette théorie du fonctionnement du cortex orbito-frontal n'a pas été validé expérimentalement par toutes les études, et des autres théories alternatives ont été proposées.

Ainsi, se basant avant tout à partir de travaux neurophysiologiques chez l'animal, Rolls a proposé que le rôle fondamental du cortex orbito-frontal est d'intégrer différentes sources d'information sensorielles sur un stimulus pour en dériver sa valeur pour l'individu (Rolls, 2000). Un exemple classique est celui des tâches d'association stimulus-récompense. Dans ce type de paradigme, un stimulus est associé à une récompense et l'animal apprend à associer ce stimulus à la récompense. Il a ainsi pu être montré que certains neurones du cortex orbito-frontal ont un pattern de réponse dépendant de l'association stimulus-récompense et non des attributs physiques du stimulus. La lésion du cortex orbito-frontal provoque une difficulté à inhiber une réponse comportementale apprise associée à un stimulus lorsque les contingences de la tâche changent. Ce déficit est sélectif des lésions du cortex orbito-frontal et n'est pas observé dans les lésions du cortex frontal dorso-latéral. Ce déficit a pu également être observé chez les patients cérébro-lésés, et de façon intéressante, les difficultés d'adaptation dans la vie quotidienne de ces patients est corrélée aux déficits observés lors de ces tâches (Rolls *et al.*, 1994).

Récemment, Wallis a proposé que la fonction principale du cortex orbito-frontal pourrait être de coder une représentation de valeur en mémoire de travail, qui peut être utilisée pour anticiper les conséquences futures de notre comportement (Wallis, 2007). Cette représentation pourrait



prendre deux formes : une représentation hédonique ('aimer'), qui indiquerait que le résultat d'un choix va produire une expérience émotionnelle agréable ou une représentation incitative ('vouloir'), qui indique qu'un choix est désirable. Ces deux types de représentation n'ont pour l'instant pas pu être dissociées sur le plan anatomique.

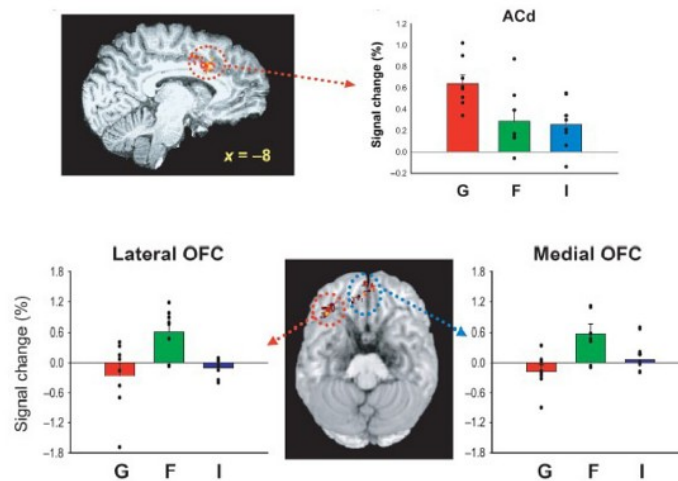
Quelle est la spécificité de l'implication du cortex orbito-frontal dans le traitement des récompenses ou du feedback associé aux actions ? Cette question est l'objet de nombreuses études et quelques clés commencent à pouvoir être apportées. Plusieurs travaux expérimentaux ont pu montrer que le cortex orbito-frontal répond avant le cortex frontal dorso-latéral lors de l'attente d'une récompense (Wallis et Miller, 2003). D'autre part, l'activation de cette région semble plus liée à l'établissement d'une valeur pour les stimuli rencontrés, tandis que celle du cortex frontal dorso-latéral reflète plus l'interaction entre valeur des stimuli et adaptation comportementale associée (Wallis et Miller, 2003). En contraste du cortex frontal dorso-latéral, les neurones du cortex orbito-frontal codent rarement différents états de l'environnement et les actions optimales associées à ceux-ci (Rushworth *et al.*, 2007). Les enregistrements réalisés chez le macaque montrent que le cortex orbito-frontal peut s'activer dans l'attente entre stimulus et récompense sans représenter les réponses effectuées pour obtenir la récompense. Au contraire, leur activité est largement déterminée par le résultat escompté (Rushworth *et al.*, 2007).

Quelles sont les différences fonctionnelles entre cortex orbito-frontal et gyrus cingulaire antérieur ?

Bien que les deux régions puissent être concernées par le guidage du comportement par renforcement, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal pourraient avoir des fonctions différentes. Le gyrus cingulaire antérieur s'active préférentiellement quand le guidage est basé sur l'association du renforcement avec les actions tandis que le cortex orbito-frontal s'active préférentiellement lorsque le guidage est basé sur les stimuli (Rushworth *et al.*, 2007). La connectivité anatomique de ces régions apporte des arguments dans le sens de cette distinction. Ainsi, bien que ces deux régions partagent un accès à l'information sur le renforcement via des connexions avec le striatum ventral et l'amygdale, d'autres connexions de ces deux régions sont distinctes. Le cortex orbito-frontal a relativement plus d'informations sur les stimuli, notamment pour les objets visuels ; le gyrus cingulaire a plus d'accès aux systèmes moteurs et spatiaux (Wallis, 2007). Par exemple, le cortex orbito-frontal latéral a des connexions extensives bilatérales avec le lobe temporal et le cortex périrhinal, mais il n'a pas de connexion monosynaptique directe influençant les régions prémotrices. Au contraire, les connexions entre le gyrus cingulaire antérieur et les régions visuelles sont faibles ou absentes, mais certaines régions du sillon cingulaire sont directement interconnectées aux cortex prémoteurs et moteurs et la corne ventrale de la moelle épinière.

Chez l'homme, une étude en IRMf récente apporte des arguments dans le sens de ces hypo-

thèses fonctionnelles (Walton *et al.*, 2004). Il a ainsi pu être montré que le gyrus cingulaire antérieur s'active préférentiellement lorsque des sujets explorent par eux-mêmes des séquences comportementales et évaluent leurs conséquences ; au contraire, le cortex orbito-frontal est préférentiellement activé lorsque les sujets évaluent les résultats d'actions générées par un ordinateur, sans choix volontaire du sujet (figure 4.14).



**FIG. (4.14) – Interaction entre prise de décision et évaluation du résultat des actions au sein du cortex préfrontal**

La figure montre les régions cérébrales activées en IRMf lorsque des sujets effectuent des choix libres et évaluent les conséquences de leurs actions (condition G), lorsque les sujets évaluent les conséquences des actions mais ne sont pas libres de leur choix (condition F), ou lorsque les sujets effectuent des actions mais n'ont pas besoin de suivre leurs conséquences (condition I). L'évaluation du résultat des actions choisies volontairement active préférentiellement le gyrus cingulaire antérieur (partie haute), tandis que l'évaluation du résultat d'actions non choisies active surtout le cortex orbito-frontal (partie basse).

#### 4.3.9 Insula et évaluation de performance

De façon intéressante, alors que l'implication du cortex insulaire dans la médiation de réponses somatiques associées à des états émotionnels est bien connue (Critchley, 2005), son implication dans les processus d'évaluation de performance a rarement été rapportée. Le cortex insulaire est un cortex somato-sensoriel viscéral, participant aux réactions végétatives accompagnant des situations émotionnelles différentes (Critchley, 2005). En particulier, la partie antérieure de l'insula est communément activée dans des états émotionnels négatifs. Par exemple, la partie antérieure de l'insula est activée lors des études portant sur la perception douloureuse, la sensation de détresse, la faim ou la soif et l'éveil du système nerveux autonome (Critchley, 2005). Cette région est plus particulièrement activée durant l'évaluation et la représentation d'états émotionnels spécifiques négatifs (Calder *et al.*, 2001). La sensation de dégoût ou de peur sont ainsi considérés comme des circonstances particulièrement propices à l'activation du cortex in-

sulaire. Bien que la littérature soit dominée par des études portant sur des activations par des stimuli physiques, il semble que des circonstances plus abstraites puissent également activer l'insula antérieure comme la sensation d'injustice ou le dégoût moral (Sanfey *et al.*, 2003).

Ullsperger et von Cramon ont pu montrer en 2003 une contribution de l'insula antérieure au traitement des feedback négatifs en IRMf (Ullsperger et von Cramon, 2003). Les auteurs postulaient que cette activation pouvait être concomitante de l'état émotionnel associé aux feedback négatifs. Cette donnée a pu être confirmée par Sailer et al. (Sailer *et al.*, 2007), et Zanolie et al (Zanolie *et al.*, 2008).

#### 4.3.10 Structures sous-corticales et évaluation de performance

Comme nous l'avons vu, l'évaluation des conséquences d'actions entreprises et l'adaptation comportementale active une mosaïque d'aires corticales distribuées, principalement situées dans les régions frontales. Néanmoins, d'autres structures présentent des modulations de leur activité dans ce type de tâches, que nous allons décrire dans cette partie.

L'activité de ces structures semble avant tout liée à la construction de signaux en rapport avec la gestion de la récompense ou à la prédiction de la récompense. En ce sens, elles pourraient représenter les premiers maillons neuronaux dans la chaîne des structures impliquées dans la prise de décision basée sur des récompenses (Schultz, 2007). L'adaptation comportementale continue nécessaire dans ce type de tâches dépendrait plutôt des structures corticales précédemment décrites.

De nombreux travaux récents suggèrent un rôle important du système dopaminergique dans le traitement des récompenses, plus spécifiquement dans la signalisation des erreurs de prédiction (Schultz, 2007; Pagnoni *et al.*, 2002). L'obtention de récompense et les stimuli secondairement associés à une récompense lors d'apprentissage induisent une forte réponse phasique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Au contraire, après omission d'une récompense attendue, l'activité dopaminergique basale de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire cessent temporairement. Au delà de ces réponses phasiques transitoires simples, les neurones dopaminergiques sont en fait en mesure de coder une large palette de processus liés à la récompense. Ainsi, ils peuvent coder la détection de récompenses, la probabilité de récompense associée à un stimulus, l'incertitude de récompense ou le délai avec lequel une récompense est obtenue (Schultz, 2007).

Comme nous l'avons vu précédemment, Holroyd et al. proposent que les projections anatomiques du système dopaminergique vers le gyrus cingulaire antérieur expliquent les modulations d'activité du cingulaire (et en particulier les potentiels liés à l'erreur ERN et FRN) lors des erreurs de prédiction (Holroyd et Coles, 2002).

Les structures dopaminergiques mésencéphaliques sont à leur tour sous la dépendance d'autres structures sous-corticales, en particulier du noyau habénulaire thalamique. Le complexe habé-

nulaire reçoit des fibres du diencéphale basal, du striatum mésial et de l'hypothalamus antérieur. Sa voie efférente principale projette vers le noyau interpedunculaire, le système dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire, le noyau du raphé médian, le locus ceruleus et la substance grise périaqueducule (Ullsperger et von Cramon, 2003).

D'autre part, les afférences striatales du système dopaminergique sont également très impliquées dans le traitement des récompenses. Des réponses à la récompense ont ainsi été observées dans le noyau caudé, le putamen et le striatum ventral (Schultz, 2007). Le striatum ventral est plus particulièrement impliqué dans le traitement des stimuli associés à une récompense ou des feedback positifs, aussi bien pour le traitement des récompenses elles-mêmes, que dans l'anticipation des récompenses voire dans la préparation des mouvements menant à celles-ci. Récemment, Ullsperger et vonCramon ont pu montrer chez l'homme en IRMF que les feedback positifs abstraits augmentent l'activité du striatum ventral striatum, et que les feedback négatifs activent effectivement le complexe habénulaire, en sus du gyrus cingulaire antérieur et de l'insula antérieure (Ullsperger et von Cramon, 2003).

Enfin, d'autres structures sont également impliquées dans le traitement de la récompense. Ainsi, des neurones sensibles à la récompense ont été trouvés dans le noyau sous-thalamique et l'hypothalamus latéral (Schultz, 2007). Enfin, l'activité du noyau amygdalien, dont le rôle dans la gestion des réponses émotionnelles est bien connu, est également modulée par l'obtention de récompenses, par la magnitude et l'anticipation de celles-ci. Le noyau amygdalien pourrait être plus particulièrement impliqué dans l'apprentissage associatif entre stimulus et récompense, indépendamment d'une implication éventuelle dans les processus de prise de décision (Schoenbaum *et al.*, 2003). En général, ces dernières structures n'interviennent pas directement dans les processus de renforcement comportementaux liés à la récompense, et pourraient plus être impliquées dans la détection des récompenses en établissant leur valeur motivationnelle.

## Chapitre 5

# Abord expérimental des travaux présentés

Les études présentées dans cette thèse se sont centrées sur les modulations spectrales induites par des circonstances cognitives particulières impliquant certaines fonctions exécutives. Afin d'enregistrer l'activité neuronale avec une haute précision spatiale et temporelle (de l'ordre de la milliseconde et du millimètre), les acquisitions ont été réalisées chez des patients épileptiques subissant des enregistrements EEG intracrâniens au cours du bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. Nous décrivons les modalités des enregistrements dans une première partie.

Pour identifier les composantes spectrales modulées par les processus évalués, le signal EEG a fait l'objet d'analyses temps-fréquence dont nous rappellerons brièvement quelques principes dans une seconde partie.

### 5.1 Enregistrements EEG intracérébraux chez l'homme

#### 5.1.1 Contexte des enregistrements EEG intracérébraux

Les enregistrements EEG intracrâniens ont été réalisés chez des patients épileptiques pharmaco-résistants candidats à une cortectomie. Ces patients sont classiquement hospitalisés pour une durée de deux à trois semaines, durant lesquelles le signal EEG est enregistré en continu. La durée d'enregistrement, conjuguée à la décroissance contrôlée du traitement, permet d'enregistrer le signal EEG intercritique et les modifications EEG liées aux crises. Pendant ce séjour hospitalier sont également réalisées des stimulations corticales visant à reproduire les symptômes critiques, et dans certains cas des mesures du débit sanguin cérébral inter- et per-critique au moyen du SPPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography). L'ensemble des examens réalisés permet d'identifier la zone cérébrale à l'origine des crises des patients et ses rapports avec les grandes régions fonctionnelles à risque chirurgical (Mauguiere, 2004).

### 5.1.2 Méthodes d'enregistrement de l'EEG profond

L'implantation des électrodes est réalisée au cours d'un geste chirurgical sous anesthésie générale. Une IRM encéphalique est réalisée avant l'implantation et permet de définir les cibles chirurgicales suspectées à l'origine des crises. Les électrodes sont implantées dans le cadre stéréotaxique de Talairach (Guenot *et al.*, 2001). En première étape, une artériographie est réalisée. Le geste chirurgical est réalisé après superposition de l'IRM cérébrale et de l'artériographie toutes deux mises à l'échelle 1, qui permet d'éviter tout risque d'effraction vasculaire. Les électrodes sont alors mises en place de façon orthogonale au plan sagittal utilisant le système de grille proportionnel de Talairach ; chaque électrode a 10 à 15 contacts d'enregistrement, chacun de 2 mm de long, séparés par 1,5 mm. Une des particularités des enregistrements en SEEG est la possibilité d'enregistrer à la fois le cortex superficiel des convexités, mais également le cortex profond comme le cortex insulaire ou le cortex fissuraire. Des radiographies du crâne coronales et sagittales électrodes en place sont réalisées. Les radiographies du crâne réalisées, permettent de reporter les contacts sur un papier calque, ainsi que la ligne AC/PC et le plan VCA passant par la commissure antérieure, repérées sur l'IRM à l'échelle 1. Chaque contact est ensuite reporté sur l'IRM du patient grâce aux coordonnées définies dans les 3 plans.

### 5.1.3 Intérêts et limites de la méthode pour l'étude de phénomènes cognitifs

En théorie, l'enregistrement EEG intracrânien présente de nombreux intérêts (Lachaux *et al.*, 2003; Engel *et al.*, 2005) :

- En premier lieu, la proximité des sites d'enregistrements offre un signal ayant un haut ratio signal/bruit.
- En deuxième lieu, elle est moins sensible aux artéfacts de clignement et aux mouvements oculaires ou plus généralement à la contraction des muscles péri-crâniens qui peut s'avérer particulièrement problématique pour l'étude des composantes spectrales de haute fréquence.
- En troisième lieu, la résolution spatiale et temporelle sont très élevées. La résolution temporelle est limitée en pratique par la fréquence d'échantillonnage de l'acquisition (512 Hz dans les travaux réalisés dans cette thèse). La résolution spatiale quant à elle dépend de la taille des contacts d'enregistrement, de la conductivité du tissu neural, de l'impédance des électrodes et est donc difficile à estimer. Pratiquement, celle-ci est de l'ordre de quelques millimètres suivant les études réalisées.

Certaines limitations méritent d'être soulignées. L'échantillonnage spatial est intrinsèquement limité par la méthode chirurgicale. Ainsi, Halgren *et al.* ont calculé que pour échantillonner l'ensemble du volume cérébral avec une résolution spatiale de 3.5 mm, environ 10000 sites d'enregistrements sont nécessaires (Halgren *et al.*, 1998). En pratique, le nombre maximal de sites d'enregistrements dépasse rarement 150. Ceci implique un choix de l'expérimentateur dans les fonctions étudiées, qui doivent être adaptées aux stratégies d'implantations dictées par des problématiques cliniques. Enfin, il faut rappeler que ces enregistrements sont réalisés

chez des patients épileptiques qui sont considérés dans ce contexte expérimental comme un modèle de la fonction cognitive étudiée. Or il est bien connu que les patients peuvent présenter des troubles cognitifs intercritiques, qui peuvent être liés aux décharges intercritiques récurrentes, à une lésion causale, à un mécanisme neurobiologique à l'origine de l'épilepsie ou à un traitement médicamenteux (Elger *et al.*, 2004). En pratique, dans le cadre des travaux de cette thèse, les patients recrutés n'étaient pas déficitaires pour les fonctions considérées, et présentaient un foyer épileptogène et une lésion causale possible à distance des sites analysés. D'autre part, les signaux élémentaires recueillis étaient rejetés s'ils présentaient des anomalies intercritiques. Si ces précautions ne suffisent pas à garantir l'intégrité absolue des réseaux engagés dans les fonctions étudiées, elles permettent néanmoins de proposer qu'ils constituent un modèle valable de la cognition physiologique.

## 5.2 Analyse des modulations spectrales induites par les processus cognitifs

### 5.2.1 Représentations temps-fréquence du signal

La clé pour extraire de l'information d'un jeu de données est de montrer ces mesures dans une autre représentation équivalente dans laquelle le contenu de l'information devient évident. Ainsi, dans le cadre de ce travail, la clé pour extraire l'information a consisté à passer du domaine temporel au domaine fréquentiel. La première transformation couramment utilisée est la transformée de Fourier, qui procure un spectre de puissance qui identifie les amplitudes de fonctions sinus de fréquences différentes qui existent dans toute la durée du signal. En pratique, les oscillations neuronales sont dynamiques, avec un contenu fréquentiel qui évolue au cours du temps, et la transformée de Fourier procure le contenu spectral du signal ; toutefois, elle ne donne pas d'information concernant le moment dans le temps où les composantes spectrales identifiées apparaissent. En d'autres termes, non seulement le contenu fréquentiel doit être connu, mais l'analyse doit aussi identifier les oscillations transitoires devant être décomposées en unités élémentaires, avec une fréquence et un moment bien déterminé.

L'analyse temps-fréquence est particulièrement bien adaptée pour répondre à ces questions (figure 5.1). Cette analyse est réalisée en transformant le signal uni-dimensionnel du domaine temporel en une représentation du signal bi-dimensionnelle temps-fréquence. Plusieurs méthodes pour obtenir le spectre de puissance en fonction du temps et de la fréquence simultanément ont été proposées, et plus particulièrement la transformée de Fourier discrète, les transformées de Wigner-Ville ou en ondelettes (Le Van Quyen et Bragin, 2007; Tallon-Baudry et Bertrand, 1999). Pour cette dernière, au lieu d'être limitée à des fonctions sinus, une décomposition en ondelettes utilise une fonction d'ondes élémentaires mises à l'échelle qui sont bien localisées à la fois dans le temps et l'espace (un exemple bien connu est l'ondelette de Morlet).

Cette fonction est utilisée comme un bloc de construction pour analyser le signal à différents niveaux de détail. En contractant la fonction d'ondelettes, il est possible d'accroître la profondeur de détail, depuis des structures de signal plus larges (c'est à dire de basse fréquence), jusqu'à des structures plus fines (c'est à dire de haute fréquence). Ainsi, la transformée en ondelettes est parfois considérée comme un "microscope mathématique", permettant une inspection des données à plusieurs niveaux d'échelle. Pour chaque contenu fréquentiel, ces ondelettes sont déplacées le long du signal, et pour chaque position, la quantité de chevauchement est calculée. A la fin, le résultat est une collection de représentations temps-fréquence du signal, avec des résolutions variables. De plus, en utilisant les ondelettes complexes, il est possible de déterminer la phase variable au cours du temps d'une oscillation en rotation dans le plan complexe bi-dimensionnel. Dans ce cas, la transformée en ondelettes procure une représentation bi-dimensionnelle, dans laquelle chaque point (c'est à dire chaque paire temps-fréquence) consiste en une partie réelle, les amplitudes de l'oscillation, et une partie imaginaire, qui dépend de la phase de cette oscillation. De cette manière, les transformées en ondelettes sont utiles pour déterminer les contenus fréquentiels et temporels du signal des oscillations neuro-électriques au cours de processus cognitifs, de processus pathologiques ou in vitro.

L'analyse temps-fréquence dans nos études a été appliquée sur chaque stimulation unitaire (analyse dite en "single trial"), avant moyennage de tous les stimulations par condition (Tallon-Baudry et Bertrand, 1999). Ce procédé permet d'identifier non seulement les réponses oscillatoires évoquées, c'est à dire calées en phase à la stimulation, mais aussi les réponses gamma induites, survenant avec une phase variable par rapport à la stimulation d'essai en essai. En effet, si l'analyse temps-fréquence n'est réalisée qu'après moyennage classique des réponses, seule la réponse oscillatoire évoquée est individualisée. L'analyse en "single trial" est donc cruciale pour nos études, les deux types de réponses, évoquées et induites ayant potentiellement des propriétés fonctionnelles différentes, comme cela a été montré à de nombreuses reprises.



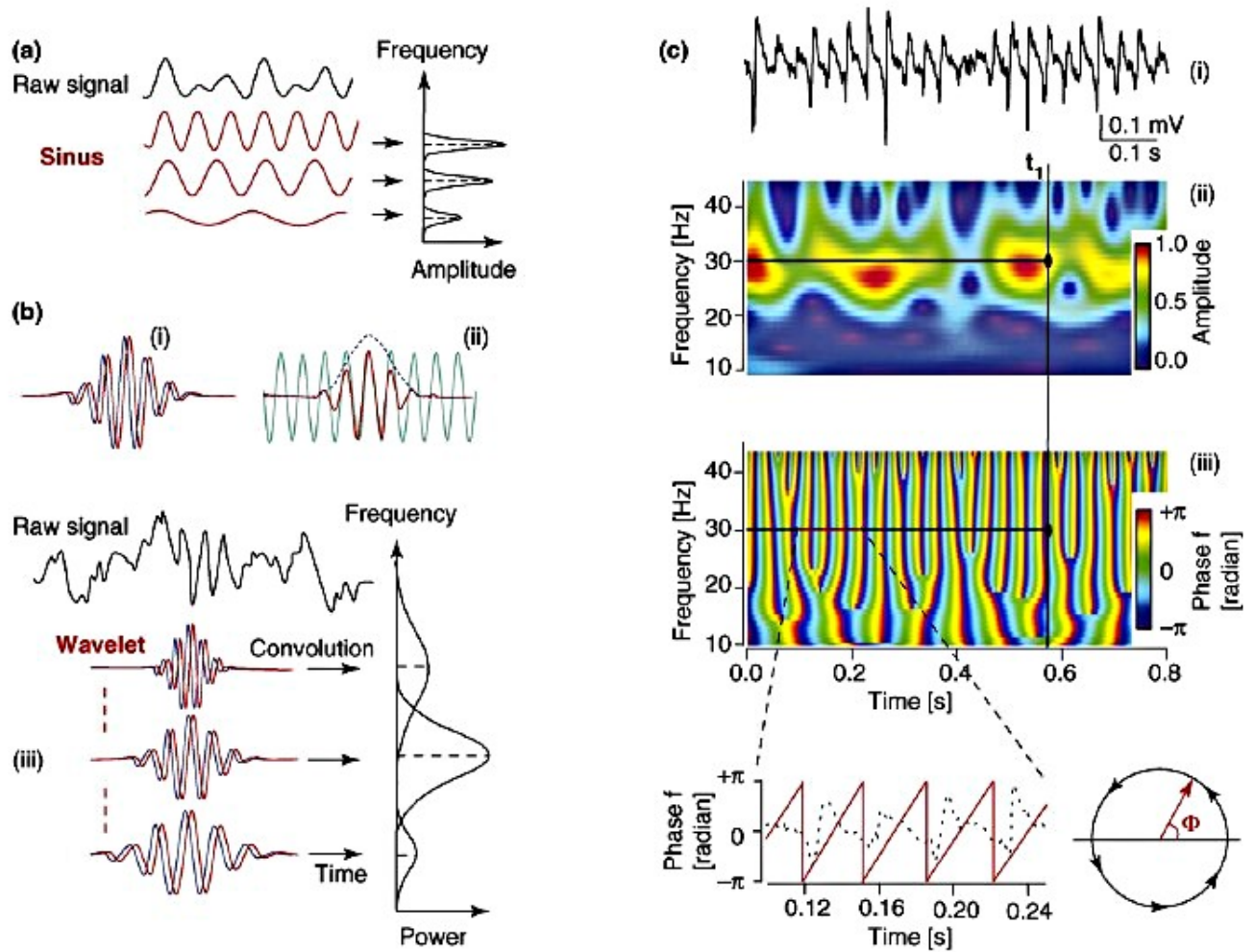


FIG. (5.1) – Méthodes d'identification des composantes spectrales du signal

a) La transformée de Fourier décompose le signal en sinusoides de différentes fréquences. Le spectre de puissance (droite) identifie leurs amplitudes respectives. b) Contrastant avec cette transformation classique, les ondelettes constituent un train d'ondes périodiques locales. Par exemple, l'ondelette montrée en (i) est appelée ondelette de Morlet (partie réelle en rouge et imaginaire en bleu) et consiste en une courbe sinus complexe multipliée par une enveloppe gaussienne (ii). Une famille d'ondelettes est obtenue en déplaçant et en mettant à l'échelle une ondelette prototype, de telle façon que ce jeu de fonctions échantillonne l'ensemble du contenu fréquentiel du signal. Toutes les ondelettes de cette famille ont le même nombre de cycles pour chaque bande de fréquence, résultant en des ondelettes de durée différente. Une convolution, exprimant la quantité de chevauchement entre le signal et cette famille de fonctions, donne l'amplitude variant dans le temps du signal en temps et en fréquence (iii). c) Un exemple d'analyse en ondelettes d'oscillations du champ de potentiel (i) enregistrées dans le champ CA3 de l'hippocampe après application de carbachol. Une analyse en ondelettes de Morlet a été utilisée pour extraire les cartes temps-fréquence d'amplitude (ii) et de phase (iii) du signal (i). Une oscillation rapide d'environ 30 Hz fluctuante est détectée en (ii). La phase de l'oscillation peut être déterminée pour la fréquence dominante en (iii).

### 5.2.2 Comparaisons statistiques

La stratégie d'analyse a été commune pour l'ensemble des études présentées. Schématiquement, celle-ci a consisté en plusieurs étapes visant à assurer la reproductibilité anatomique relative des résultats à travers l'implantation hétérogène des patients. Dans la mesure où les études visaient explicitement à étudier les modulations du contenu fréquentiel de haute fréquence (supérieur à 40 Hz) induites par les processus étudiés, mais que celui-ci ne peut être connu à priori, des analyses temps-fréquence de large spectre ont été réalisées pour cibler les bandes de fréquence à analyser.

En premier lieu, les analyses temps-fréquence ont permis d'identifier l'ensemble des sites d'enregistrement générateurs de réponses de haute fréquence à travers les patients. En second lieu, des comparaisons entre les conditions expérimentales ont été effectuées pour chacun des sites identifiés. Enfin, les sites comportant des effets communs ont été regroupés entre les patients lorsqu'ils appartenaient à la même zone anatomique. Ceci permettait de définir des clusters anatomo-fonctionnels présentant une caractéristique fonctionnelle commune synthétisant les résultats expérimentaux.

On notera donc que certains résultats ne sont pas répertoriés, lorsque certains sites isolés présentaient un effet non retrouvé chez plusieurs patients et que l'effet ne pouvait donc pas être considéré comme reproductible.

Pour étudier la dynamique temporelle des réponses oscillatoires, les analyses ont été réalisées à l'aide de fenêtres temporelles et fréquentielles couvrant les parties du plan temps-fréquence pertinentes.

L'émergence de réponses oscillatoires induites par un stimulus a été identifiée en comparant l'énergie moyenne du signal post-stimulus dans une bande de fréquence déterminée avec celle d'une période de référence (période pré-stimulus) au moyen de tests non paramétriques de Wilcoxon.

Les comparaisons statistiques entre les conditions ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques de Kruskal-Wallis appliqués sur des fenêtres glissantes du plan temps-fréquence.

La multiplicité des tests statistiques utilisés au cours de chaque étude a nécessité l'utilisation de corrections pour les tests multiples. La stratégie optimale de correction des tests appliqués à l'analyse temps-fréquence n'est pas déterminée à l'heure actuelle, comme en atteste la multiplicité des méthodes proposées. Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé soit les tests conservateurs de Bonferroni soit la méthode non paramétrique FDR - False Discovery Rate, qui est largement employée dans les études statistiques en IRMf (Genovese *et al.*, 2002).

L'ensemble des analyses a été réalisée grâce aux outils d'analyses développées par l'U821 de l'Inserm, et en particulier le logiciel ELAN Pack. Une partie des analyses a été également réalisée grâce aux outils MATLAB®.

**Deuxième partie**

**Expérimentations**

## **Chapitre 1**

# **Expérience 1 : Effets de l'attention sur la lecture de mots**

## 1.1 Résumé de l'étude

Cette première étude cherchait à préciser le corrélât neuronal des modulations top-down liée à l'attention sélective, chez l'homme et dans une fonction cognitive complexe. L'abord expérimental a consisté à déterminer l'effet de l'attention sur l'activité neuronale liée à la lecture de mots.

Les travaux rapportés en introduction chez l'animal ont montré que l'attention portée sur des objets visuels est susceptible d'amplifier l'activité neuronale locale sous l'effet de facteurs top-down (Reynolds et Chelazzi, 2004). Cette amplification peut se manifester par une modulation de la structure temporelle de l'activité neuronale et prendre la forme d'une apparition de composantes spectrales rapides dans la bande gamma, qui pourraient faciliter le traitement des objets attendus (Engel *et al.*, 2001). Une question principale était sous jacente à ce travail : les modulations attentionnelles du niveau d'énergie gamma décrites dans le système visuel chez l'animal sont elles-également observées chez l'homme lors de processus cognitifs complexes, comme la lecture de mots ?

Sur la base des travaux rapportés en introduction, nous avons formé l'hypothèse que l'attention amplifierait le traitement neural lié à la lecture de mots, et que cette amplification attentionnelle pourrait prendre la forme de modulations du niveau d'énergie des composantes de haute fréquence (gamma) induites par le traitement des mots.

Afin d'enregistrer les réponses neuronales avec la précision spatiale et temporelle la plus fine possible chez l'homme, les enregistrements ont été effectués chez des patients épileptiques subissant un enregistrement EEG profond dans le cadre du bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. Chacun des patients subissait une implantation ciblant les régions péri-sylviennes de l'hémisphère gauche, et en particulier le néocortex temporal et la région frontale gauche.

Pour tester l'hypothèse principale, il était déjà nécessaire de montrer que les activités gamma locales observées pouvaient effectivement correspondre à un traitement linguistique local. Cette première question a fait l'objet d'une première étude non détaillée ici ; dans celle-ci, Mainy *et al.* ont montré chez les mêmes patients que les propriétés fonctionnelles des réponses gamma induites dans différents processus de langage suivaient les grands principes de l'organisation anatomo-fonctionnelle du langage connus au moyen de l'IRMf et de l'étude de patients cérébro-lésés (Mainy *et al.*, 2007a). Les patients se voyaient présenter visuellement des séries de lettres de type consonnes, des pseudo-mots, et des mots formant un paradigme hiérarchique contrastant des processus sémantiques (tâche de catégorisation de mots : vivant vs non vivant), des processus phonologiques (tâche de détection de rimes sur les pseudo-mots), et des processus visuels (analyse visuelle des lettres). Ces stimuli ont généré des réponses gamma reproductibles : les réponses les plus précoces étaient observées pour tous les stimuli dans la région temporo-basale à 150 ms, atteignant la région du gyrus fusiforme moyen à 200 ms, avec une supériorité pour les stimuli s'apparentant à des mots. Des activations gamma étaient en-

suite observées pour tous les mots après 400 ms dans la partie antérieure et moyenne du gyrus temporal supérieur, dans la région de Broca pars triangularis pour le traitement sémantique, et dans la région de Broca pars opercularis pour le traitement phonologique. Cette première étude, confrontée aux travaux d'imagerie du langage, a donc permis de conforter l'hypothèse que les activités gamma locales liés à la lecture de mots sont un bon corrélât de processus linguistiques.

Le paradigme utilisé dans notre étude a été adapté d'un paradigme conçu par Nobre et al. dans une étude évaluant les réponses évoquées par la lecture de mots dans la région temporo-occipitale (Nobre *et al.*, 1998). Dans ce paradigme, les patients se voyaient présenter visuellement des mots séquentiellement, qui étaient écrits en vert ou en rouge. L'ordre des couleurs était aléatoire. Chacun des mots d'une couleur assemblés bout-à-bout formaient une histoire compréhensible. La tâche du patient était de ne prêter attention qu'aux mots d'une des deux couleurs, et donc à l'une seule des deux histoires entremêlées. Les patients devaient donc effectuer un traitement sémantique rapide des mots attendus, désignés par une couleur spécifique. Les mots apparaissaient tous les 800 ms et étaient présentés durant 100 ms. Aucune réponse du patient n'était attendue avant la fin de chaque séquence de mots présentée, où l'on vérifiait qu'il avait bien lu les mots écrits dans la couleur cible.

Le traitement des mots attendus générait l'apparition de réponses gamma de large bande [50 150 Hz] dans plusieurs régions anatomiques : le gyrus temporal inférieur, le gyrus fusiforme, le gyrus temporal moyen et supérieur, la région de Broca et le gyrus précentral. Ces réponses présentaient une organisation temporelle, étant plus précoces dans la région temporo-basale (avant 300 ms) avant de gagner les gyri temporaux moyens et supérieurs (vers 350-400 ms) puis la région de Broca (vers 400 ms) et enfin le gyrus précentral (vers 450 ms).

L'effet de l'attention sur ces réponses gamma était particulièrement évident et a été retrouvé pour l'ensemble de ces régions anatomiques. Pour chacune de ces régions, les réponses gamma étaient plus importantes pour les mots attendus que non attendus. L'effet de l'attention était assez tardif, c'est à dire après 400 ms, bien après que le mot ait disparu. De façon intéressante, l'effet de l'attention n'était pas uniforme sur l'ensemble du réseau et dépendait de chaque région. Ainsi, l'effet attentionnel était peu marqué pour les régions temporelles inférieures et moyennes tandis que l'effet était nettement plus prononcé pour les régions frontales.

D'autre part, un résultat inattendu a été observé chez 2 patients, à savoir la suppression de l'activité gamma pour les mots attendus dans une région anatomique, le cortex frontal ventrolatéral. Ce résultat sera plus amplement discuté dans l'étude 4.

Enfin, L'effet de l'attention sur les réponses évoquées par les mots a également été étudié. Si certains sites minoritaires présentaient une amplification attentionnelle des réponses évoquées, la majorité d'entre eux n'étaient pas dépendant de l'attention. En d'autres termes, certains sites présentaient des réponses gamma dépendant de l'attention, sans variation concomitante des

réponses évoquées. Ceci suggérait que les propriétés fonctionnelles des activités de haute fréquence et des réponses évoquées sont différentes.

Cette étude a donc largement conforté l'hypothèse principale ; ainsi, les effets top-down attentionnels sont susceptibles de moduler l'activité oscillatoire de régions cérébrales impliquées dans une tâche cognitive complexe comme la lecture de mots, dans l'ensemble du réseau engagé et ce de façon différentielle suivant les régions concernées.

## 1.2 Discussion complémentaire

Au moment où cette étude a débuté, plusieurs questions étaient en suspens. Celles-ci concernaient avant tout la spécificité topographique et fonctionnelle des modulations attentionnelles des réponses oscillatoires de haute fréquence chez l'homme. En effet, alors que la présence d'une amplification attentionnelle de ces réponses était bien documentée chez l'animal dans le cortex sensori-moteurs (Fries, 2005) et chez l'homme en EEG de scalp (Gruber *et al.*, 1999) et plus rarement lors d'études intracrâniennes (Klopp *et al.*, 2000), peu d'informations étaient encore disponible sur leur spécificité topographique et fonctionnelle dans des paradigmes cognitifs chez l'homme. Plus précisément, l'effet de l'attention sur ces réponses, connu avant tout dans le cortex sensori-moteur, est-il généralisé aux réseaux cognitifs complexes, tel que celui-ci engagé dans la lecture de mots ? Dans ce cadre, la lecture de mots constitue un modèle intéressant, considérée comme une activité spécifiquement humaine engageant des réseaux distribués (Price, 2000).

L'étude confirme donc que les modulations attentionnelles des réponses oscillatoires de haute fréquence de large bande sont largement réparties dans le néocortex cérébral et ne sont pas limitées au cortex sensori-moteur. Une question naturelle est amenée par cette constatation : ces réponses ne reflètent-elles qu'un signal attentionnel non spécifique ou bien l'interaction entre amplification attentionnelle et traitement local spécifique ? Plusieurs arguments vont dans le sens de la deuxième hypothèse. En effet, en montrant que ces réponses peuvent être le corrélât de processus linguistiques spécifiques (cf étude de Mainy *et al.*), l'amplification attentionnelle observée suggère un mécanisme d'interaction entre un mécanisme de traitement local spécifique modulé par une amplification top-down. D'autre part, la variabilité de la latence et de la profondeur de l'effet attentionnel à travers le réseau de la lecture conforte la spécificité de l'effet attentionnel. Depuis cette date, plusieurs études ont rapporté chez l'homme que l'effet de l'attention peut se traduire par la formation de réseaux neuronaux oscillants à haute fréquence, à la fois dans les cortex sensori-moteurs précoces mais aussi dans des régions néocorticales associatives.

Notre étude permet également de préciser plus spécifiquement l'effet de l'attention sur les capacités de traitement des mots lus. Les premières expérimentations montrant le peu de mé-

morisation ou de capacités de rapporter les mots ignorés ont fait suggéré que la reconnaissance des mots dépend de l'attention (Rees *et al.*, 1999). Toutefois, d'autres études ont suggéré que la reconnaissance des mots puisse être effectuée de manière inconsciente ou implicitement pour les mots ignorés, menant à la proposition que la reconnaissance des mots est entièrement automatique. Pour tenter de tester ces différentes hypothèses, Rees et al. en 1998 ont étudié en IRMf l'effet de l'attention sur la lecture de mots (Rees *et al.*, 1999). Dans cette étude, on présentait visuellement aux sujets des mots qui étaient superposés à des images. Les sujets devaient soit porter leur attention aux mots, soit sur les images. Le résultat de cette étude était que lorsque l'attention était complètement détournée du matériel verbal, le cerveau n'était plus capable de traiter l'information verbale spécifique. Du point de vue neurobiologique, il n'y avait pas d'activation hémisphérique gauche spécifique dans le contraste mots vs non mots, en particulier dans les régions pariéto-frontales. Sur cette base, les auteurs stipulaient que la lecture des mots ne peut pas être considérée comme complètement automatique, puisque réaliser une tâche concurrente ayant une forte charge attentionnelle rendait les sujets "aveugles" au contenu des mots. Reprenant cette tâche en 2005, Ruz et al. ont montré qu'en situation d'inattention, le réseau emprunté semble en fait différent (activant l'insula antérieure gauche, le pulvinar et le cervelet) de celui correspondant aux mots attendus, et donc qu'il persiste des capacités de traitement résiduelles (Ruz *et al.*, 2005a). Cette notion est corroborée par une étude des potentiels évoqués par les mots dans cette même tâche, montrant des réponses électrophysiologiques différentes mots vs non mots dans la condition inattention (Ruz *et al.*, 2005b). Malgré la divergence entre mesures électrophysiologiques et IRMf, la localisation topographique fine de ces activités est difficilement analysable et il est vraisemblable que l'activité frontale résiduelle pour les mots ignorés soit faible.

Cette série d'études montre donc qu'en condition d'inattention complète, le traitement des mots n'est pas complet et en particulier les régions frontales ne sont pas activées. Cependant, la particularité de ces études est que l'attention du sujet était complètement détournée des mots par une tâche concurrente nécessitant un traitement perceptuel fin. Suivant les hypothèses de Lavie, engager l'attention dans le traitement de certains stimuli ayant une haute charge attentionnelle réduit substantiellement et peut même éliminer tout signal neural en IRMf à des distracteurs potentiels (Lavie, 2005).

Qu'en est il dans une situation où l'attention n'est pas complètement attiré vers un processus concurrent ? Le paradigme utilisé dans notre étude s'apparente en fait à cette situation. En effet, les patients ne pouvaient choisir de lire ou non le mot présenté uniquement qu'en fonction d'indices visuels (couleur du stimulus) présentés de façon concomitante au mot. Le traitement devait donc permettre d'identifier les caractéristiques visuelles du mot et en particulier sa couleur avant de prendre une décision. Dans ce cas, nous montrons que l'effet de l'attention est graduel au sein du réseau de lecture, c'est à dire d'autant plus prononcé que l'on avance dans



la hiérarchie du traitement, et tardif, c'est à dire n'apparaissant qu'à partir de 400 ms. La partie initiale du traitement, correspondant aux aires visuelles extra-striées et aux régions temporo-occipitales, est relativement peu modulée par l'attention, et dans la partie terminale de la réponse. Les régions temporales concernées par les aspects sémantiques du traitement sont plus fortement modulées, elles aussi après 400 ms. Enfin, l'activité des régions antérieures du langage, qui se produit normalement vers 400 ms (cf condition attention) de l'aire de Broca est très fortement atténuée, voire abolie, par l'inattention. La latence tardive de cet effet peut potentiellement s'expliquer par la nécessité de traiter l'information 'couleur' (ce traitement nécessitant 130 ms environ sur la base des études en EEG scalp chez l'homme (Anllo-Vento *et al.*, 1998; Muller et Keil, 2004)) et l'absence d'indices orientant l'attention préalables à l'apparition au mot.

Un scénario de l'effet de l'attention peut donc être proposé. L'attention permet ici une large modification tardive de l'activité oscillatoire au sein du réseau de la lecture, permettant l'accès au traitement frontal des mots vers 400 ms, et de façon concomitante, une réactivation des régions visuelles extra-striées dans cette même période, possiblement via des boucles réverbérantes entre les régions frontales et extra-striées. Ce scénario s'apparente à celui proposé par Dehaene concernant l'accès à la conscience de stimuli visuels (Dehaene *et al.*, 2006). Dans le modèle de Dehaene, l'accès à la conscience dépend de l'extension des activations bottom-up aux cortex associatifs interconnectés par des connexions longue-distance et formant une assemblée neuronale réverbérante avec les aires perceptuelles distantes. Les amplifications de l'activité neuronale et la propagation de l'activité liées à l'attention observées dans notre étude pourraient ainsi être liées à la prise de conscience des mots attendus, bien que l'effet attentionnel et l'accès conscient ne puissent être distingués formellement dans cette étude. On notera néanmoins que les mots non attendus sont néanmoins capables d'activer des régions temporales associées aux traitements lexico-sémantiques, suggérant que l'effet de l'attention n'est pas celui d'un filtre tout-ou-rien (Driver, 2001). Ces données corroborent les études montrant que des mots non attendus ou non consciemment rapportés sont susceptibles d'avoir accès à des analyses sémantiques ou lexicales (stade infraliminal sub-conscient du modèle de Dehaene) (Ruz et Nobre, 2008; Ortells *et al.*, 2003).

# The Neural Bases of Attentive Reading

Julien Jung,<sup>1,2\*</sup> Nelly Mainy,<sup>1</sup> Philippe Kahane,<sup>3,4</sup> Lorella Minotti,<sup>3,4</sup>  
Dominique Hoffmann,<sup>5,6</sup> Olivier Bertrand,<sup>1</sup> and Jean-Philippe Lachaux<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSERM U821, Brain dynamics and Cognition, Lyon, France

<sup>2</sup>Department of Epileptology and Functional Neurology, Neurological Hospital, Lyon, France

<sup>3</sup>Department of Neurology, Grenoble Hospital, Grenoble, France

<sup>4</sup>INSERM U704, Grenoble, France

<sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Grenoble Hospital, Grenoble, France

<sup>6</sup>INSERM U318, Grenoble, France



**Abstract:** Recent studies have suggested that attention facilitates the formation of synchronous neural assemblies in the  $\gamma$  range ( $>40$  Hz) to amplify behaviorally relevant signals. Whether this mechanism is general or confined to sensory cortices is still a matter of debate, since there is little evidence of a direct link between attention and increased  $\gamma$  synchronization in high-level brain regions. We recorded the intracerebral EEG of 10 epileptic patients while manipulating their attention during reading, and compared the neural responses to attended and unattended words. Visual presentation of attended words induced  $\gamma$  band responses in the major brain regions associated with reading and those responses were attenuated for unattended words. The attenuation was not uniform within the reading network but followed a gradient from the posterior visual to the frontal areas. Altogether, these results support the view that the  $\gamma$  band response can be used as a quantitative marker of attention. *Hum Brain Mapp* 29:1193–1206, 2008. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** reading; intracerebral EEG;  $\gamma$  band; attention; epilepsy



## INTRODUCTION

When reading a book in a tired or distracted mode, it is not uncommon to read entire paragraphs without really accessing their meaning. How this kind of “pseudo-reading” differs from attentive reading in terms of neural pro-

cesses is still not fully understood. Attention can potentially affect the neural activities involved in each of the distinct cognitive subprocesses underlying reading. This includes both low-level visual processes and higher-level processes such as grapho-phonological conversion or semantic analysis [Joubert et al., 2004]. To date, the effects of attention on neural activity have been directly studied mostly in the early visual areas. Most animal studies on attention have demonstrated that attention can increase (and respectively decrease) the discharge rate of neurons coding for attended (and respectively unattended) stimuli or features [Desimone and Duncan, 1995; Treue, 2001]. In humans, a similar enhancement of neural responses has been repeatedly observed at the scale of larger neural populations: for instance, attention is known to increase the amplitude of some visually event-related potentials (ERP), such as the P100 [Heinze et al., 1994]. Furthermore, the same mechanism of attentional enhancement seems to operate during the later stages of attentive reading: the N400

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

\*Correspondence to: Julien Jung, Brain Dynamics and Cognition, INSERM-Unité 821, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 452, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France. E-mail: jung@lyon.inserm.fr

Received for publication 29 November 2006; Revised 10 May 2007; Accepted 28 June 2007

DOI: 10.1002/hbm.20454

Published online 25 September 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

for instance, an ERP elicited by words and indexing semantic processes, is reduced in the absence of attention [Bentin et al., 1995; McCarthy and Nobre, 1993]. Also, Nobre et al. [1998] demonstrated a modulation by attention after 400 ms on the potentials generated in the posterior half of the fusiform gyrus and surrounding sulci. Altogether, these observations strongly support the view that the attentional modulations experienced by a reader correspond to variations in neural discharge rate or to phase-locked responses modulations (reflected by ERPs) within the large-scale cerebral network underlying reading.

Recent studies, however, suggest that this may not be the complete story: there is now growing evidence that attention might influence not only the overall discharge rate of individual neurons but also the temporal structure of their activity. Specifically, several studies both in animals with microrecordings [Bichot et al., 2005; Fries et al., 2001; Lakatos et al., 2004; Steinmetz et al., 2000] and in humans with scalp or intracerebral EEG [Brovelli et al., 2005; Gruber et al., 1999; Muller et al., 2000; Tallon-Baudry et al., 2005] have reported that attention increases the degree of synchronization among neurons and favors the occurrence of coherent neural oscillations in the  $\gamma$  frequency range, both phase-locked and nonphase-locked to stimulations. Such synchronization effects have been repeatedly associated with perceptual processes over the last 15 years [Singer, 1999; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999], and according to some authors, they may increase the visibility of the synchronous neural population by postsynaptic neurons and therefore naturally mediate attentional selection in possible addition to rate modulation effects [Fries et al., 2001; Niebur et al., 2002].

While the link between  $\gamma$  synchronization and attention is starting to be clearly established in sensory areas, it is not clear yet whether it remains valid in higher-level cognitive regions, and namely in the brain regions carrying phonological and semantic processing during reading. However,  $\gamma$  oscillations have been recently recorded in high-level areas during complex cognitive tasks, such as memory [Howard et al., 2003; Mainy et al., 2006] or language processing [Crone et al., 2001; Sinai et al., 2005; Tanji et al., 2005]. Therefore, we formulated the hypothesis that attention modulations during reading is accompanied with variations of activity in the  $\gamma$  range in the entire network subserving reading, and not just in its visual subcomponents.

To test this hypothesis, we analyzed the intracerebral EEG of 10 epileptic patients recorded while performing a task that manipulated their attention during reading. This reading task was originally designed by Nobre et al. [1998] to study the effect of attention on the low frequency evoked potentials in the inferior temporal lobe. It consisted in showing two intermixed stories, word by word, and asking the patients to read only one of them. We compared the energy of the EEG in response to attended and unattended words, as a function of time, frequency, and anatomy throughout a large sampling of the network subserving reading.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

The 10 patients (Pt1 to Pt10) suffered from drug-resistant partial epilepsy and were candidates for surgery. None of the patients was colorblind. There were 9 females and 1 male, aged from 17 to 40 years (mean: 28 years). Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed different types of lesions in 7 cases [hippocampal sclerosis (HcS) in 3 (Pt1, Pt4, Pt6), HcS with ipsilateral temporo-polar arachnoidian cyst in 1 (Pt2), HcS with posterior parietal atrophy in 1 (Pt3), HcS with temporal lobe atrophy in 1 (Pt9), and temporo-basal dysplastic lesion in 1 (Pt5)], and was normal in the remaining 3 patients (Pt7, Pt8, Pt10). Because the location of the epileptic focus could not be identified using noninvasive methods, the patients underwent intracerebral EEG recordings by means of stereotactically implanted multilead depth electrodes (SEEG) (for explanation of this methodology, see Kahane et al. [2004]), on the basis of which the epileptogenic zone proved to be left temporal in 7 cases (Pt1-Pt4, Pt6, Pt7, Pt9), left temporal extending to the lateral temporo-occipital junction in 1 case (Pt5), left multifocal temporo-parieto-occipital (Pt8), and left premotor frontal in 1 (Pt10).

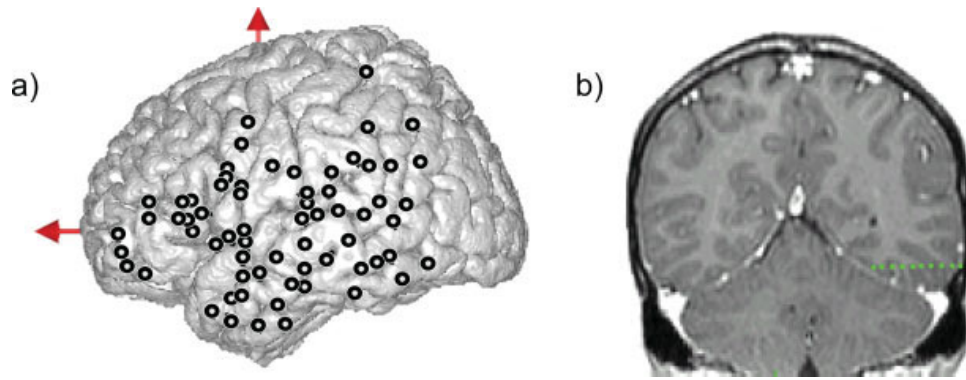
Selection of sites to implant were made entirely for clinical purposes with no reference to the present experimental protocol; however, patients who entered this protocol were selected because their implantation sampled regions classically associated with language and word recognition. The patients performed the task 4 days after the implantation of the electrodes, and all had previously given their informed consent to participate in the experiment.

### Electrodes Implantation

Eleven to fourteen Semi-rigid electrodes were implanted per patient, in cortical areas, which varied depending on the suspected origin of seizures (Fig. 1a,b). A total number of 630 sites were recorded in the 10 patients, all in the left hemisphere. Each electrode had a diameter of 0.8 mm and comprised 10 or 15 leads of 2 mm length, 1.5 mm apart (Dixi, Besançon, France), depending on the target region. Therefore, various mesial and lateral cortical areas were evaluated, including sulcal cortex. The electrode contacts were identified on each individual stereotactic scheme, and then anatomically localized using the proportional atlas of Talairach and Tournoux [1988]. In addition, the computer-assisted matching of postimplantation CT-scan with a preimplantation 3D MRI provided a direct visualization of the electrode contacts with respect to the brain anatomy of each patient (Activis, Lyon, France).

### Paradigm

The experimental paradigm was the one described by Nobre et al. [1998] except for the interstimuli intervals, which we extended to adjust to the late latencies of the



**Figure 1.**

(a) Lateral view summarizing the locations of the electrodes of the 10 patients on the MNI single subject MRI. Thick circles indicate the analyzed recording sites. Ten to fifteen electrodes were implanted per patient. Electrodes were implanted orthogonally to the anterior-commissure/posterior commissure sagittal plane. Each electrode had 10–15 contacts, each of 2 mm length, sep-

rated by 1.5 mm. All electrodes were implanted in the left hemisphere of the patients. (b) Example of electrophysiological recording in 1 patient (Pt10): Location of one electrode with 10 contacts (green circles) superimposed on coronal MRI. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

attentional modulations reported in that previous study. In each block of the experiment, the subjects were presented with two intermixed stories, shown word by word at a rapid rate. One of the stories was written in green (on a black screen) and the other in red. The subjects were instructed to read either the red or the green story (color was indicated before-hand), to report it at the end of the block. Each block would present 400 words, with 200 green words and 200 red words for the two stories. The distribution of colors within the 400-words series was randomized, so that subjects could not predict whether the subsequent word was to be attended or not; however, the randomization was constrained to forbid series of more than three consecutive words with the same color. Words of a same color formed a meaningful and simple short story in French. There were six blocks in total, and the target color was varied between blocks.

After each block, subjects were asked questions about the relevant text, which could not have been answered from general knowledge. They were also asked to tell the story just read as well as they could.

The experimental procedure took place in patient's hospital room. Stimuli were presented to the participants on a 17" computer screen at a 200 cm viewing distance and the average word subtended 2° of visual angle. Words appeared singly for 100 ms every 800 ms on average (700–900 ms stimulus onset asynchrony).

### Recording and Data Analysis

Intracerebral recordings were conducted using an audio-video-EEG monitoring system (Micromed, Treviso, Italy), which allowed the simultaneous recording of 63 depth-EEG channels sampled at 512 Hz [0.1–200 Hz bandwidth] during the experimental paradigm. One of the contact sites

in the white matter was chosen as reference. This reference has the same impedance as the other contact sites, and was located in a region with no or little source of electrical field, in addition, it was not contaminated by eye-movements artifacts or electromyographic activity from subtle muscle contractions. However, all signals were re-referenced to their nearest neighbour on the same electrode, 3.5 mm away before analysis (bipolar montage). Across the 10 patients, the total number of contiguous recording bipolar derivations was 354, sampling various regions of the left hemisphere. Recording sites showing clear epileptiform activities were excluded from the analysis, and among the remaining sites, monopolar and bipolar data were systematically inspected, both raw and high-pass filtered (above 15 Hz), and any trial showing epileptic spikes in any of those traces was discarded.

Prior to signal analysis, all trials were sorted into two categories: words to be attended and words not to be attended, irrespective of their colors. In the final dataset after artefact rejection, we adjusted the size of the trial sets so that each trial category (attended and unattended) would contain an equal number of red and green words.

### Time-frequency analysis

**Intraindividual analyses of the data.** For each single trial, bipolar derivations computed between adjacent electrode contacts were analyzed in the time-frequency (TF) domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelet [Tallon-Baudry et al., 1997] thus providing a TF power map  $P(t,f) = |w(t,f) \times s(t)|^2$ , where  $w(t,f)$  was for each time  $t$  and frequency  $f$ ; a complex Morlet's wavelet  $w(t,f) = A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(2i\pi f t)$ , with  $A = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2}$  and  $\sigma_t = 1/(2\pi\sigma_f)$  and  $\sigma_f$  a function of the frequency  $f$ :  $\sigma_f = f/7$ .

For visualization purposes only, those average TF maps were normalized frequency by frequency relative to a prestimulus baseline according to the following procedure (z-transform): (a) we computed for each frequency  $f$  the mean  $m(f)$  and the standard deviation  $s(f)$  of the average TF map over a  $[-200 \text{ ms}; 0 \text{ ms}]$  prestimulus baseline, and (b) for each average TF map, each energy value at frequency  $f$  and time  $t$ ,  $P(t, f)$  was replaced by  $[P(t, f) - m(f)]/s(f)$ . For each patient, these time–frequency maps were computed for each contact. This normalization procedure is used to display relative energy change with respect to baseline for each frequency and highlights low amplitude high-frequency components. The peak latency of  $\gamma$  band responses in the attended condition was determined on those maps.

Significant spectral modulations caused by the attended stimuli were detected using a Wilcoxon nonparametric test that compared across trials, the total (non-normalized) energy in a given time–frequency tile, with that of a tile of similar frequency extent, but covering a prestimulus baseline period from  $[-200 \text{ ms}; 0 \text{ ms}]$ . A set of 160 time–frequency tiles  $[100 \text{ ms} \times 10 \text{ Hz}]$  covering a  $[0 \text{ ms}; 800 \text{ ms}] \times [1 \text{ Hz}; 200 \text{ Hz}]$  domain was used. For each patient, Bonferroni correction was applied to all Wilcoxon tests according to the number of recorded bipoles and of the number of time–frequency tiles over the tested domain after stimulus presentation. Significance threshold was thus set at an uncorrected  $P$ -value of between  $1.25 \times 10^{-5}$  (25 dipoles  $\times$  160 TF tiles) and  $7.4 \times 10^{-6}$  (42 dipoles  $\times$  160 TF tiles) depending on the total number of bipoles per patient (correspondent corrected level  $P$ -value of 0.05) for all those statistical comparisons.

For the recording sites showing significant energy increases in the  $\gamma$  band previously determined, we compared the  $\gamma$  band energy for attended and for nonattended words. Those comparisons between attended words and unattended words were done via a Kruskal–Wallis nonparametric analysis applied on the raw time–frequency values of energy, on a set of 40 time–frequency tiles  $[100 \text{ ms} \times 10 \text{ Hz}]$  covering a  $[200 \text{ ms}; 600 \text{ ms}] \times [50 \text{ Hz}; 150 \text{ Hz}]$  domain (one test per tile comparing the values obtained for all the trials in the two conditions, those latency and frequency intervals were determined by the results of the Wilcoxon tests, see results). Bonferroni correction was applied to all Kruskal–Wallis tests according to the number of recorded bipoles and of the number of time–frequency tiles (40). Significance threshold was thus set at an uncorrected  $P$ -value between 0.00125 (1 dipole  $\times$  40 TF tiles) and 0.00025 (5 dipoles  $\times$  40 TF tiles) depending on the total number of bipoles per patient (correspondent corrected level  $P$ -value of 0.05) for all those statistical comparisons.

Finally, we introduced a simple index, termed  $A$ , which quantified the effect of attention on task-induced spectral energy modulations (see supplementary figure for a graphical explanation). For each recording site where visual stimuli induced significant  $\gamma$  modulations (revealed by the Wilcoxon comparison detailed above),  $A$  was computed in

four steps : (a) from the average TF map, extract the mean energy in the  $[40\text{--}150 \text{ Hz}]$  band as a function of time, (b) normalize this energy relative to the  $[40\text{--}150 \text{ Hz}]$  baseline, that is, subtract in each time step the mean energy value of the baseline period and divide by the standard deviation observed during that baseline [let's call this function  $Z(t)$ ], (c) find, in the attend condition, the peak value of  $Z(t)_{\text{attend}}$  and, if that peak value is larger than 3 (which occurred in all cases) define the maximal interval surrounding that peak, which contains only values above 3, and (d) finally, compute the mean value of  $Z(t)_{\text{attend}}$  in that interval, the mean value of  $Z(t)_{\text{unattend}}$  in that interval, divide the latter by the former and multiply by 100 to get a percentage.

**Interindividual analyses of the data.** Across patients, the anatomical sites showing responses induced by word reading were pooled into clusters corresponding to those already defined and associated with subcomponents of the reading process by a recent meta-analysis of 35 fMRI/PET reading studies [Jobard et al., 2003]. The so defined clusters included: Broca's area pars triangularis, Broca's area pars opercularis, the precentral gyrus, the superior temporal gyrus (anterior and posterior part), the middle temporal gyrus, the inferior temporal gyrus, and the fusiform gyrus. Each site was located less than 1.5 cm away on each Talairach axis from the center of each of those anatomical region implicated in word processing, according to that meta-analysis.

For each of those clusters, we measured the mean peak latency of  $\gamma$  band responses in the attended condition and the attentional modulation effect index by the  $A$  index previously defined.

To compare the peak latency of  $\gamma$  band responses and the attentional effect across anatomical clusters, we used the nonparametric Mann–Whitney  $U$ -test testing for  $P$  value of less than 0.05.

### ERP analysis

Event-related potentials were compared between the two conditions via a Kruskal–Wallis nonparametric analysis applied on the raw values of potential between  $[0 \text{ ms}; 1000 \text{ ms}]$  following stimulation with a sliding window of 50 ms (one test per tile comparing the values obtained for all the trials in the two conditions).

EEG signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed in the INSERM U821 laboratory.

## RESULTS

In the 10 patients, the debriefing sessions following each block clearly indicated that they had read the target story, captured its global meaning, and were able to tell the correct sequence of events. The patients' comprehension of the nontarget story was not evaluated, as in Nobre et al.



study [1998]. Although this could be seen as a potential limitation of the present protocol, we argue with Nobre et al. that this is not so, since (a) systematic questions about nonattended stories would have necessarily brought the patients' attention to nontarget words; (b) any failure from one patient to not pay attention to nontarget stories would have simply caused an absence of difference between the electrophysiological responses to target and nontarget stories. In any case, reports from the patients, collected after the complete paradigm, indicated that they had read only occasional words from nontarget stories.

Across the 10 patients, 41 (out of 354) recording bipolar derivations sites showed  $\gamma$  band responses to attended words (defined as energy increases in the [40–150 Hz] range relative to baseline [–200 ms:0 ms] (Wilcoxon,  $P$  corrected < 0.05)). Sites showing such  $\gamma$  band responses were concentrated within subportions of the following regions (see also Table I): in the *frontal* lobe, (a) in the inferior frontal gyrus (three sites on six recorded (3/6) sites in Broca's area pars triangularis and 7/8 sites in Broca's area pars opercularis) and (b) in the precentral gyrus (2/2 sites); in the *temporal* lobe, (a) in the superior temporal gyrus (4/10 sites in the anterior part, 3/9 sites in the posterior part), (b) in the middle temporal gyrus (4/10 sites), (c) in the inferior temporal gyrus (5/10 sites), (d) in the fusiform gyrus (7/10 sites), (e) in the parahippocampal gyrus (1/1 site), (f) in the lingual gyrus (1/6 site). In addition, 2/2 sites were found in the posterior cingulate gyrus and 1/7 site in the supramarginal gyrus.

To facilitate the interpretation of those activations in terms of reading subprocesses, Figures 3–6 shows their anatomical distribution in relation with anatomical clusters associated with reading by a recent meta-analysis of 35 fMRI/PET reading studies [Jobard et al., 2003], which includes Broca's area pars triangularis, Broca's area pars opercularis, the precentral gyrus, the superior temporal gyrus (anterior and posterior part), the middle temporal gyrus, the inferior temporal gyrus, and the fusiform gyrus.  $\gamma$  band response sites were associated with a given cluster if located less than 1.5 cm away on each Talairach axis from the center of that cluster, according to the coordinates provided by Jobard et al. [2003].

Phase-locking factor analysis [Tallon-Baudry et al., 1997] revealed that in all sites, the  $\gamma$  oscillations generated by the stimuli were not phase-locked to it (no significant increase of the phase-locking factor relative to the prestimulus period). This analysis should not be confused with (PCA) factor analysis.

The time course of those  $\gamma$  activations was consistent within clusters: Table II shows the peak latency of the  $\gamma$  response in the attended condition in each anatomical cluster. Clusters in the inferior temporal lobe were characterized by an early and abrupt energy increase reaching its peak before 300 ms (for sites in the fusiform gyrus, the inferior temporal gyrus, and the lingual gyrus), followed by a gradual return to baseline level before 500 ms. In contrast, the energy increase was more gradual in the other

**TABLE I. Talairach coordinates for all the recording sites across the 10 patients exhibiting (40–150 Hz) oscillations in response to attended words**

Patient	Bipole	X (in mm)	Y (in mm)	Z (in mm)
Broca's area pars triangularis ( $n = 6$ patients)				
Pt3*	q'6-q'5	–50	23	11
Pt4	g'12-g'11	–46	38	12
Pt7*	q'3-q'2	–49	17	4
Broca's area pars opercularis ( $n = 8$ patients)				
Pt1*	r'8-r'7	–62	0	19
Pt2	r'5-r'4	–44	5	23
Pt3*	r'7-r'6	–57	0	17
Pt4*	q'8-q'7	–54	12	9
Pt5*	r'6-r'5	–55	5	15
Pt6*	r'7-r'6	–61	–1	16
Pt7*	r'6-r'5	–64	5	19
Precentral gyrus ( $n = 2$ patients)				
Pt7*	r'3-r'2	–52	5	19
Pt10*	r'15-r'14	–63	–4	39
Superior temporal gyrus (anterior part) ( $n = 10$ patients)				
Pt2*	t'7-t'6	–60	–8	–1
Pt4*	t'7-t'6	–58	0	–3
Pt6*	t'6-t'5	–60	–3	–3
Pt10*	t'6-t'5	–59	–7	5
Superior temporal gyrus (posterior part) ( $n = 9$ patients)				
Pt2*	s'2-s'1	–35	–26	19
Pt3*	u'6-u'5	–57	–31	5
Pt9*	u'7-u'6	–56	–26	11
Middle temporal gyrus ( $n = 10$ patients)				
Pt4*	f'11-f'10	–53	–49	–7
Pt4	b'9-b'8	–52	–31	–7
Pt10*	b'8-b'7	–55	–15	–7
Pt10*	d'5-d'4	–37	–58	5
Inferior temporal gyrus ( $n = 10$ patients)				
Pt1	d'10-d'9	–67	–52	–8
Pt5*	f'7-f'6	–57	–61	–15
Pt8*	f'7-f'6	–53	–56	–5
Pt8*	l'7-l'6	–52	–44	–13
Pt10*	f'8-f'7	–59	–57	–8
Fusiform gyrus ( $n = 7$ patients)				
Pt4*	e'3-e'2	–34	–30	–20
Pt5	f'2-f'1	–37	–61	–15
Pt5	l'2-l'1	–30	–42	–21
Pt7	e'2-e'1	–29	–41	–15
Pt8*	f'3-f'2	–36	–56	–5
Pt9*	f'5-f'4	–27	–40	–2
Pt10	e'7-e'6	–52	–13	–25
Posterior cingulate gyrus ( $n = 2$ patients)				
Pt5*	v'2-v'1	–8	–42	26
Pt10*	v'2-v'1	–10	–48	24
Supramarginal gyrus ( $n = 7$ patients)				
Pt6	s'7-s-6	–60	–20	22
Parahippocampal gyrus ( $n = 1$ patient)				
Pt4*	b'2-b'1	–26	–31	–7
Lingual gyrus ( $n = 6$ patients)				
Pt3	c'4-c'3	–35	–42	–2

Each site was located less than 1.5 cm away on each Talairach axis from the center of one anatomical region implicated in word processing, according to the meta-analysis of Jobard et al. (2003). The dissociation between the ERPs and  $\gamma$  band modulations was particularly evident in several patients in which sites showed clear  $\gamma$  band modulations by attention but no ERP modulation; those are indicated by an asterisk symbol in the table.

**TABLE II. Neural dynamics of attentive reading**

	Mean peak latency (ms; mean ± SE)	Z ratio (Z unatt/Z attend; mean ± SE)
Broca's area pars triangularis ( <i>n</i> = 3 recording sites)	387 (2.6)	-11.7 (13.7)
Broca's area pars opercularis ( <i>n</i> = 7 recording sites)	391 (34.3)	-16.8 (17.5)
Precentral gyrus ( <i>n</i> = 2 recording sites)	452 (101.5)	-26.2 (40.1)
Anterior part of the superior temporal gyrus ( <i>n</i> = 4 recording sites)	350 (31.4)	31.1 (22.1)
Posterior part of the superior temporal gyrus ( <i>n</i> = 3 recording sites)	382 (69.7)	36.2 (35.6)
Middle temporal gyrus ( <i>n</i> = 4 recording sites)	408 (122.9)	41.9 (14.5)
Inferior temporal gyrus ( <i>n</i> = 5 recording sites)	207 (11.3)	45.5 (9.7)
Fusiform gyrus ( <i>n</i> = 7 recording sites)	294 (65.8)	77.4 (21.2)
Lingual gyrus ( <i>n</i> = 1 recording site)	296	106
Supramarginal gyrus ( <i>n</i> = 1 recording site)	382	1.29
Posterior cingulate gyrus ( <i>n</i> = 2 recording sites)	331 (19.5)	37.6 (38.4)

The peak latency of  $\gamma$  oscillations induced by word reading in the attended condition was computed and averaged for each anatomical cluster (first column).

The size of the attentional effect was assessed by the indice defined in the methods [mean Z ratio (Mean Z-score in the attended condition/unattended condition)] and was averaged for each anatomical cluster (second column).

clusters, and always reached its peak later, after 300 ms. Statistical comparisons showed that the peak latency of  $\gamma$  band responses was shorter in the inferior temporal gyrus than in Broca's area pars triangularis, Broca's area pars opercularis, precentral gyrus, anterior and posterior part of the superior temporal gyrus (Broca's area pars triangularis  $P = 0.024$ ; Broca's area pars opercularis  $P = 0.004$ ; precentral gyrus  $P = 0.025$ ; anterior part of the superior temporal gyrus  $P = 0.014$ ; posterior part of the superior temporal gyrus  $P = 0.025$ ; Mann-Whitney  $U$ -test).

Although the intersubject variability of those responses did not allow to reach general conclusions regarding the relative latencies of those  $\gamma$  responses, it should be noted that in several patients, we observed clear latency differences between regions. For instance, 3 patients (Pt 3, 4, and 7) were recorded both in the pars triangularis and opercularis of Broca's area, and all showed an earlier peak of activation in the pars triangularis. It would thus be wrong to assume that those responses occurred simultaneously.

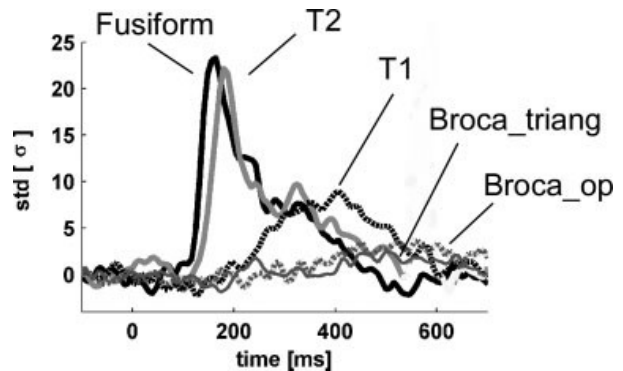
Interestingly, the dynamics of  $\gamma$  activations within the perisylvian structures was particularly easy to assess in one patient (Pt4), in which the electrodes sampled several  $\gamma$  responses anterior and posterior to the sylvian fissure. In that particular patient, we observed a clear spread of activity from the fusiform gyrus (peak latency = 164 ms), to the middle temporal gyrus (179 ms), to the superior temporal gyrus (257 ms), Broca's area pars triangularis (390 ms), and Broca's area pars opercularis (593 ms) (see Fig. 2). However, it was not possible to test the generality of this pattern in other patients.

**Attentional Modulations of  $\gamma$  Oscillations Induced by Words**

The comparison of the  $\gamma$  response induced by attended versus unattended words revealed a stronger response amplitude for attended words as compared to unattended words for all but five of the sites discussed above

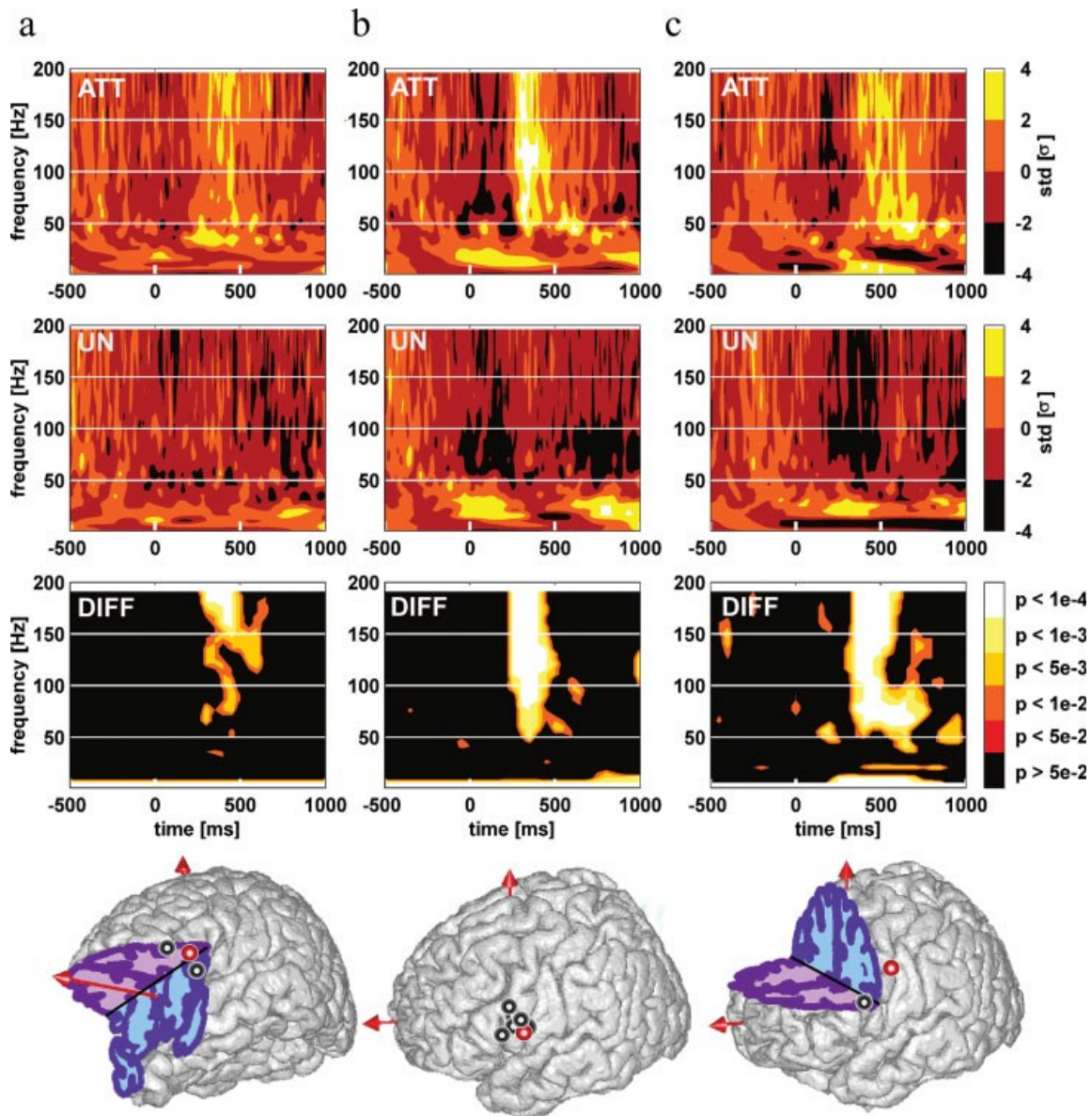
(Kruskal-Wallis nonparametric test,  $P$  corrected  $<0.05$ ). The sites showing no attentional modulations were all in the fusiform gyrus (Pt5 l'2-l'1/Pt7 e'2-e'1), lingual gyrus (Pt3 c'3-c'2) or superior temporal gyrus (Pt2 s'2-s'1/Pt10 t'6-t'5).

Figures 3–5 show representative examples of the attentional modulations found in the remaining sites, for the different clusters. As evident in those figures, the precise effect of attentional modulation on the  $\gamma$  responses was dependent upon the anatomical structure considered. In the fusiform gyrus and in the inferior temporal gyrus (Fig. 5), attention increased the duration of the  $\gamma$  response, with a faster return to baseline level for unattended words; while



**Figure 2.**

Time course of  $\gamma$  band responses induced by attended words in 1 patient (Pt4) in five different anatomical regions. The graph displays the normalized energy (relative to the 200 ms prestimulus baseline) of the [40–150 Hz] oscillatory responses following attended word presentation. Fusiform = fusiform gyrus; T2 = middle temporal gyrus; Broca\_triangularis = Broca's area pars triangularis; T1 = superior temporal gyrus; Broca\_op = Broca's area pars opercularis.

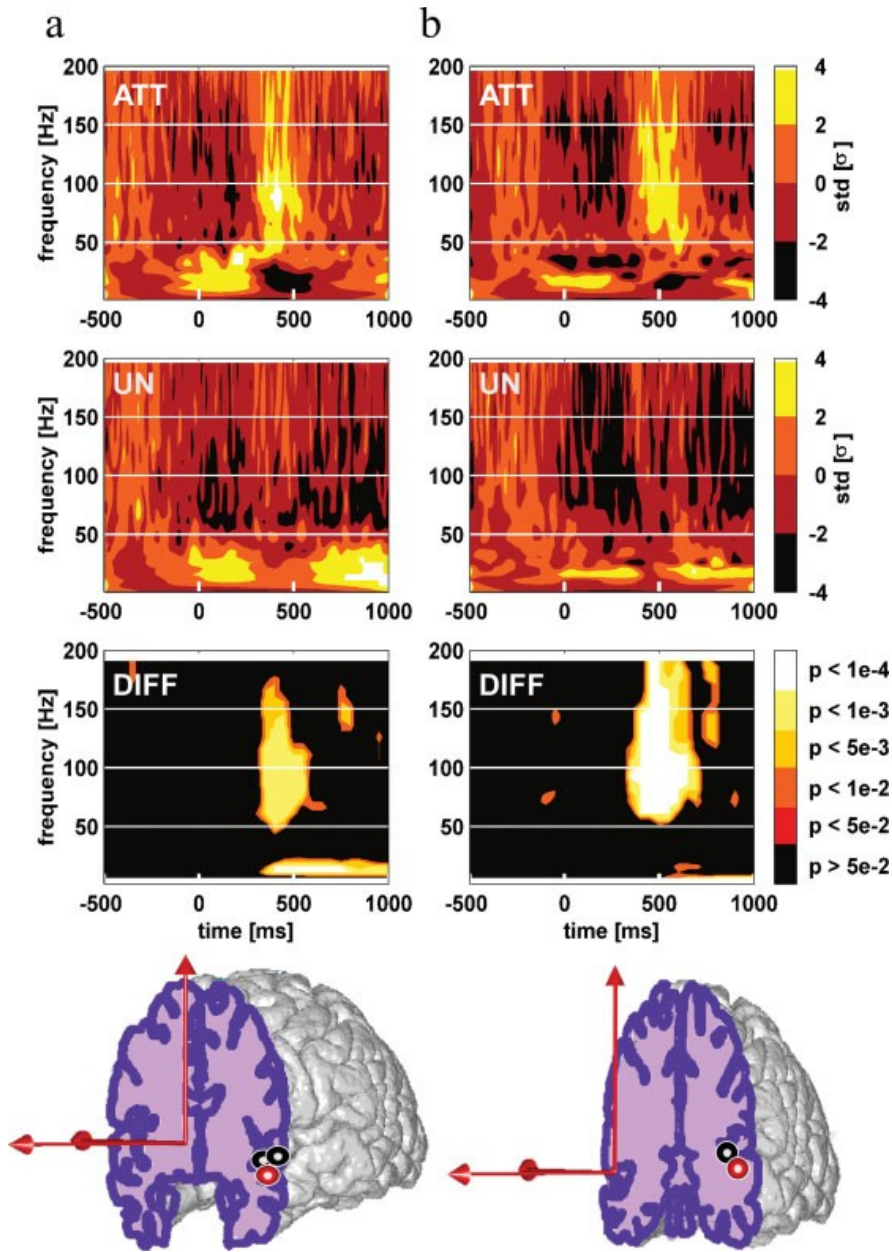


**Figure 3.**

Attentional modulations of induced  $\gamma$  band responses in the frontal cortex. Left Panel (a):  $\gamma$  band oscillations in Broca's area pars triangularis; Middle Panel (b):  $\gamma$  band oscillations in Broca's area pars opercularis; Right Panel (c):  $\gamma$  band oscillations in the precentral gyrus. Each standard brain MNI drawings displays the sites with a significant enhancement of  $\gamma$  [40–150 Hz] oscillations energy in response to attended words compared to unattended words. Each thick circle indicates an individual patient recording site with such a  $\gamma$  enhancement. Red circles display the locations of typical examples shown in the upper part of each panel. For each of these typical examples, time–frequency maps to attended words (top map “att”), to unattended words (mid map “un”), and the statistical comparison between TF map to attended words and TF map to unattended words (bottom map “diff”) are shown. Words are presented every 800 ms on aver-

age. TF maps display the mean energy of EEG signal across trials for each frequency in a [–500:1,000 ms] interval (word presentation onset is at 0 ms). The TF modulation map displays the augmentation in energy relative to the [–200:0 ms] baseline (in standard deviations) for each condition. The statistical comparison map displays the  $P$ -value map resulting from the comparison between the attended words map and the unattended words map (Kruskal–Wallis nonparametric test). Note the timing of  $\gamma$  power enhancement in response to attended words compared to unattended words in those three anatomical locations (maximal effect size near 450 ms poststimulus in the Broca's area pars triangularis, 450 ms poststimulus in the Broca's area pars opercularis, and 500 ms poststimulus in the precentral gyrus). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

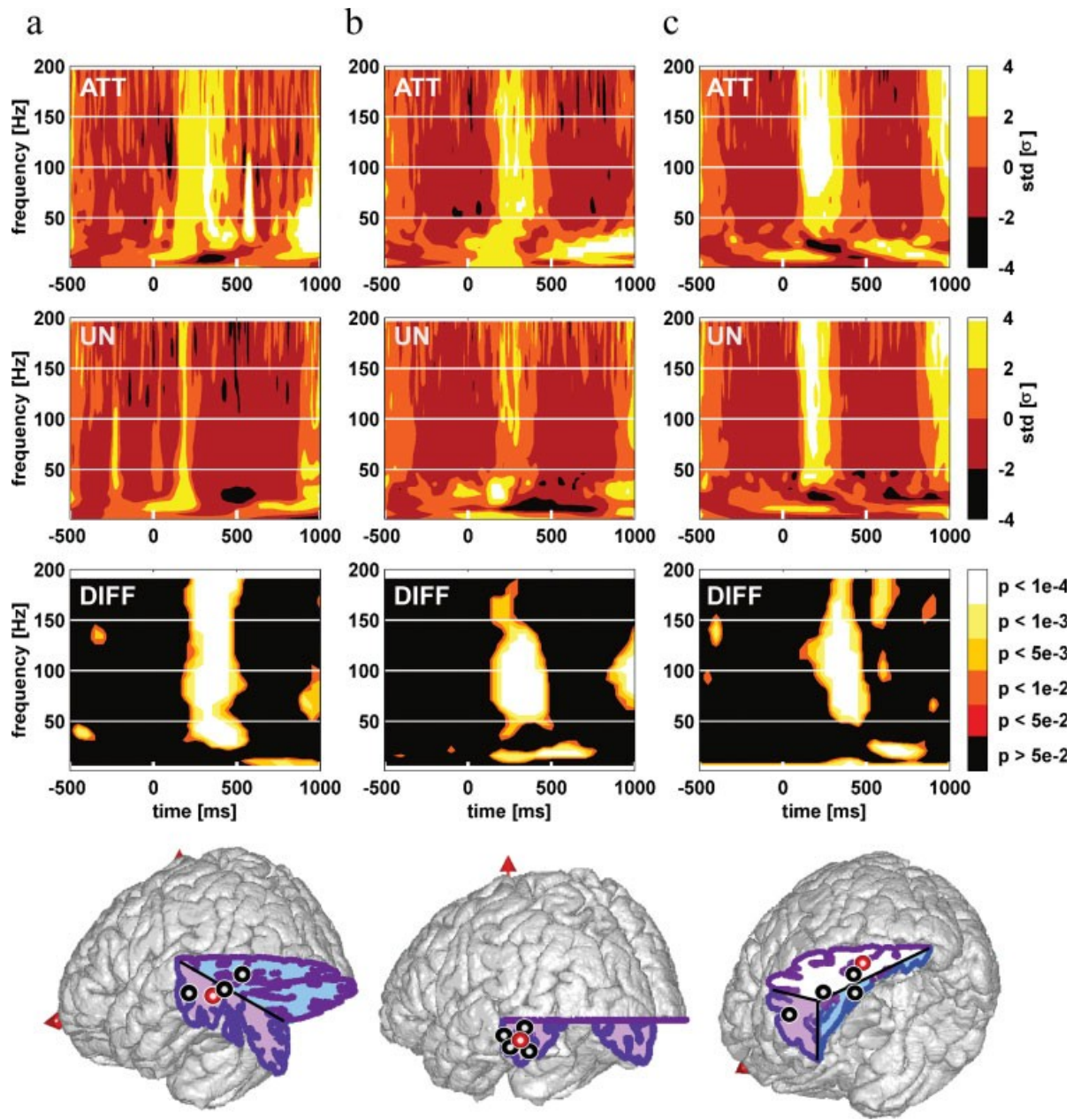




**Figure 4.**

Attentional modulations of induced  $\gamma$  band responses in the superior temporal gyrus. Left Panel (a):  $\gamma$  band oscillations in the anterior part of superior temporal gyrus; Middle Panel (b):  $\gamma$  band oscillations in the posterior part of superior temporal gyrus Broca's area pars opercularis. Each standard brain MNI drawings displays the sites with a significant enhancement of  $\gamma$  [40–150 Hz] oscillations energy in response to attended words compared to unattended words. Each thick circle indicates an individual patient recording site with such a  $\gamma$  enhancement. Red circles display the locations of typical examples shown in the upper part of each panel. For each of these typical examples, time–frequency maps to attended words (top map “att”), to unattended words (mid map “un”), and the statistical comparison

between TF map to attended words and TF map to unattended words (bottom map “diff”) are shown. Words are presented every 800 ms on average. TF maps display the mean energy of EEG signal across trials for each frequency in a [–500:1,000 ms] interval (word presentation onset is at 0 ms). The TF modulation map displays the augmentation in energy relative to the [–200:0 ms] baseline (in standard deviations) for each condition. The statistical comparison map displays the *P*-value map resulting from the comparison between the attended words map and the unattended words map (Kruskal–Wallis nonparametric test). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]



**Figure 5.**

Attentional modulations of induced  $\gamma$  band responses in the middle temporal gyrus and infero temporal cortex. Left Panel (a):  $\gamma$  band oscillations in the middle temporal gyrus; Middle Panel (b):  $\gamma$  band oscillations in the inferior temporal gyrus; Right Panel (c):  $\gamma$  band oscillations in the fusiform gyrus. Each standard brain MNI drawings displays the sites with a significant enhancement of  $\gamma$  [40–150 Hz] oscillations energy in response to attended words compared to unattended words. Each thick circle indicates an individual patient recording site with such a  $\gamma$  enhancement. Red circles display the locations of typical examples shown in the upper part of each panel. For each of these typical examples, time–frequency maps to attended words (top map “att”), to unattended

words (mid map “un”), and the statistical comparison between TF map to attended words and TF map to unattended words (bottom map “diff”) are shown. Words are presented every 800 ms on average. TF maps display the mean energy of EEG signal across trials for each frequency in a [–500 ms:1,000 ms] interval (word presentation onset is at 0 ms). The TF modulation map displays the augmentation in energy relative to the [–200 ms:0 ms] baseline (in standard deviations) for each condition. The statistical comparison map displays the *P*-value map resulting from the comparison between the attended words map and the unattended words map (Kruskal–Wallis nonparametric test). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

the initial part of the response was unaltered. In the other anatomical clusters (Figs. 3 and 4), the effect of selective attention was more global, with a larger peak energy in response to attended words, but the same overall time profile in both attention condition.

To compare the effect of attention across different brain regions, we introduced a simple measure of this effect (called *A*), obtained by dividing the energy increase generated in the [40–150 Hz] band by unattended words by the energy increase generated by attended words (see Material and Methods section). The *A* values obtained for the different clusters are shown in Table II. A value of 0% indicates that unattended words generated no  $\gamma$  response, while attended words did. A value of 100% indicates that attended and unattended words generated similar responses. Negative values can occur and indicate that unattended words generated a decrease in  $\gamma$  band energy relative to the baseline. As apparent in Table II, this ratio varied across brain regions. The higher *A* ratios, above 40% (i.e., smaller attentional effects) were found in the inferior temporal lobe (inferior temporal gyrus, fusiform gyrus, lingual gyrus) and middle temporal gyrus, while the lowest (and negative) ratios were observed in three frontal clusters (Broca's area pars triangularis, Broca's area pars opercularis, and the precentral gyrus). Despite the small number of sites in each cluster, we carried a tentative statistical comparison between those values, which revealed that the ratios were significantly smaller in those last three clusters than in the other ones (Orthogonal comparisons between pairs of means, Mann–Whitney *U*-test,  $P < 0.05$ ).

### $\gamma$ Deactivations Induced by Selective Attention to Words

In 2 patients (Pt3 and Pt6), we observed in the Ventral Lateral Prefrontal Cortex (VLPFC) that the poststimulus  $\gamma$  energy was weaker for attended words than for unattended words (see Fig. 6). However, this effect was due to a “negative  $\gamma$  response” specific of the attention condition: attended words induced a significant decrease in  $\gamma$  band energy peaking 500 ms post stimulation, while unattended words did not.

### Attentional Modulations of ERPs Induced by Words

A detailed analysis of the ERPs is beyond the scope of this focused article, and has already been the object of a previous study using the same protocol in patients [Nobre et al., 1998]. Still, we found that late ERPs components (350 ms latency) were enhanced by attention in certain anatomical locations, in agreement with Nobre et al. [1998] study. Those modulations were observed in the following sites: Broca's area pars triangularis (1 patient, Pt4 g'12-g'11), Broca's area pars opercularis (1 patient, Pt2 r'5-r'4), the superior temporal gyrus (3 patients, Pt2 t'7-t'6; Pt6 u'8-

u'7; Pt8 s'9-s'8), the middle temporal gyrus (1 patient, Pt4 b'9-b'8), the inferior temporal gyrus (1 patient, Pt1 d'9-d'8), the fusiform gyrus (2 patients, Pt9 e'6-e'5; Pt10 e'7-e'6). We found no effect of attention on the ERPs recorded in the precentral gyrus nor in the lingual gyrus, the cingulate gyrus, and the supramarginal gyrus. This dissociation between the ERPs and  $\gamma$  band modulations was particularly evident in several patients in which sites showed clear  $\gamma$  modulations by attention but no ERP modulation; those are indicated by a star symbol in Table I, only nine sites out of the 36 with  $\gamma$  band attention modulations displayed ERP modulations. Also, we found no equivalent in the ERP of the negative  $\gamma$  responses observed in the VLPFC, which is explained by the fact that the polarity of ERPs does not specify whether the underlying neuronal process is inhibitory or excitatory relative to the baseline period [Allison et al., 1986]. Altogether, those results supported the view that  $\gamma$  band responses and ERPs mark different functional aspects and that the former are more sensitive to attentional variations.

Finally, we also observed attentional modulations of the EEG spectral energy in frequency bands lower than 40 Hz, which corresponded in most cases to negative responses (i.e., stimulus induced energy decreases) amplified by attention. However, those were less focal and less reliable across patients than the  $\gamma$  band modulations. Future studies will investigate specifically those lower frequency effects.

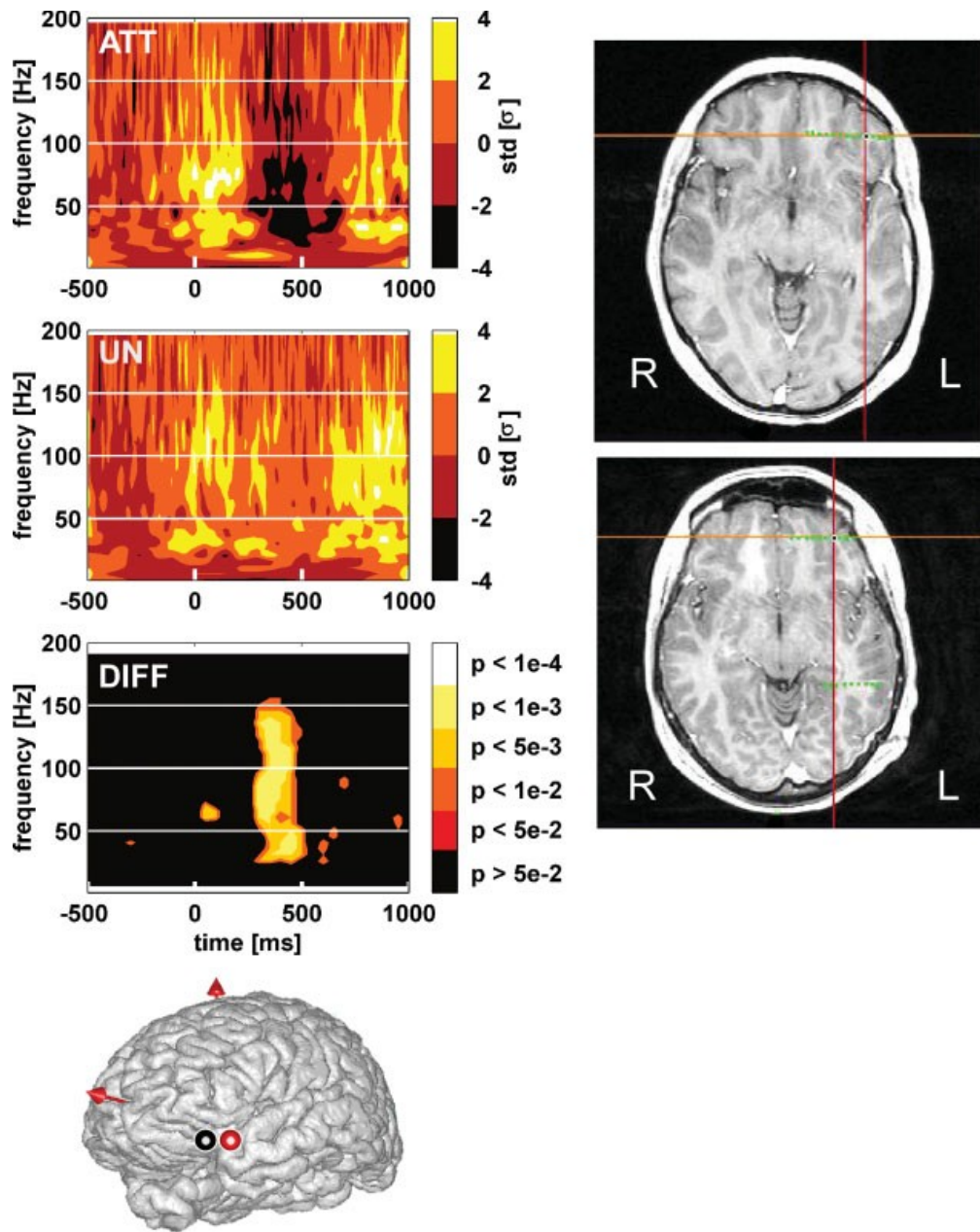
## DISCUSSION

The results of the present study confirmed to a broad extent our initial hypothesis: word presentation triggered variations in  $\gamma$  band activity in several brain regions classically associated with reading and those variations were reduced or annihilated in the absence of attention.

One possible limitation of our study is the pathological context in which recordings were made. The 10 patients had all an epileptic focus in the left hemisphere, and recordings were also all made also in various left hemisphere sites. While pathological condition might have induced language reorganization limiting investigation of normal reading processes, behavioral indices showed that the patient read carefully the to-be attended stories and data analysis excluded all trials exhibiting epileptic events. Lastly, there is no reason to believe that task-induced high-frequency oscillations were related to epileptic processes, since none of the patients presented seizures induced by word reading [Ferland et al., 2005]. Therefore, we consider brain activations in those patients to be a model of normal reading processes.

The novelty of our observations is the finding that  $\gamma$  band activity modulations by attention does not occur solely in early sensory areas but also in higher-level brain regions. The effect of attention on  $\gamma$  oscillations had already been well-documented in animals in sensory cortices [Bichot et al., 2005; Fries et al., 2001; Lakatos et al., 2004;





**Figure 6.**

Transient neural deactivations in the Ventral Lateral Prefrontal Cortex in 2 patients induced by attended words. The standard brain MNI drawing displays the recording sites of 2 patients with a significant decrease of  $\gamma$  [40–150 Hz] oscillations energy in response to attended words compared to unattended words. Thick circle indicate an individual patient recording site with such a  $\gamma$  decrease. Red circle displays the recording site of 1 patient shown as an example in the upper part of the left panel. For this patient, time–frequency maps to attended words (top map “att”), to unattended words (mid map “un”), and the statistical comparison between TF map to attended words and TF map to unattended words (bottom map “diff”) are shown on the

upper part of the left panel. Words are presented every 800 ms on average. TF maps display the mean energy of EEG signal across trials for each frequency in a [–500 ms:1,000 ms] interval (word presentation onset is at 0 ms). The TF modulation map displays the decrease in energy relative to the [–200 ms:0 ms] baseline (in standard deviations) for each condition. The statistical comparison map displays the *P*-value map resulting from the comparison between the attended words map and the unattended words map (Kruskal–Wallis nonparametric test). Right panel displays on individual brain MRI of the two patients the two contacts (in black) showing this  $\gamma$  band deactivation. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

Steinmetz et al., 2000] and several EEG experiments had confirmed its existence in humans [Brovelli et al., 2005; Gruber et al., 1999; Muller et al., 2000; Tallon-Baudry et al., 2005]. However, the existence of such effect in high-level brain areas and during complex tasks could only be demonstrated using invasive electrophysiological recordings as used in our study: noninvasive recordings are not precise enough to localize the anatomical origin of observed  $\gamma$  modulations. We believe that our results constitute definite evidence that the strong influence of attention on  $\gamma$  activity is not restricted to sensory areas but is rather a general phenomenon.

The brain structures, where attention was found to modulate  $\gamma$  band responses, have been often related to reading in fMRI and PET studies: some of those structures have been most often associated with visual aspects of reading (the lingual gyrus and the fusiform gyrus [Jobard et al., 2003]), in particular we observed effects near the so-called visual word form area, [Cohen et al., 2000]), others with phonological aspects (Broca's area pars opercularis and the precentral gyrus [Fiez, 1997; Paulesu et al., 1993; Zatorre et al., 1996], the superior temporal gyrus [Buchsbaum et al., 2005; Cohen et al., 2004], and the supramarginal gyrus [Demonet et al., 2005; Jobard et al., 2003]), and others in semantic processes (Broca's area pars triangularis [Demb et al., 1995; Devlin et al., 2003; Petersen et al., 1988; Roskies et al., 2001]).

Interestingly, the magnitude of the attentional effect on  $\gamma$  activity was not uniform across the reading network, an effect already reported in extrastriate regions [Tallon-Baudry et al., 2005]. The response to the visual words was only moderately reduced by inattention in the ventral visual pathway, consistent with the fact that the unattended words are nevertheless "seen." In contrast, the response was almost suppressed by inattention in regions mediating semantic and phonological processes in the Broca's area and the precentral gyrus, in agreement with recent fMRI studies showing that the activation generated by unattended stimuli is suppressed in task-relevant brain regions during high attentional load tasks [Rees et al., 1999; Ruz et al., 2005; Yi et al., 2004].

Two scenarios may lead to this suppression of activity in Broca's area and the precentral gyrus. In one "passive" scenario, the information regarding the unattended words would simply not reach those frontal regions, as if they had not been presented. In this case, the absence of response in those sites would simply be the consequence of an early filtering process [Kastner and Pinsk, 2004; Moran and Desimone, 1985]. In a second "active" scenario, the information would indeed reach Broca's area and the precentral gyrus, but an active inhibitory mechanism would prevent those regions to activate in the inattention condition, or alternatively, an active excitatory mechanism would trigger their activation only in the attention condition. In both cases, attention acts as filter, but the question is whether this filtering process is early or late, a long-time debated issue [Desimone and Duncan, 1995; Driver, 2001;

Naatanen, 1975]. A mechanism of early selection should lead to all-or-none effects: words that pass through the early filter would then be processed fully, phonologically, and semantically. This would predict that the diminution of activity for unattended stimuli should be comparable, and in fact complete, in all the regions mediating phonological and semantic processing. In this regards, it is interesting to note that the reduction of the  $\gamma$  response in the inattention condition was not so drastic in the superior and middle temporal gyrus sites, which are supposedly involved in phonological processing [Buchsbaum et al., 2005; Cohen et al., 2004; Jobard et al., 2003], as it was in the frontal sites. This seems to support the view that the attentional selection is not early, but late, and that the suppression of activity in the frontal regions results from an active mechanism acting directly on those regions. We have to acknowledge that this late suppression active mechanism may be imposed by the nature of the task, using two interleaved stories. Under normal reading conditions, attentional effects might have a different timing, depending on the processes needed to filter out nonattended words.

The fact that the attention effects occurred at late latencies (after 400 ms) is also consistent with this view. Those are late latencies, compared with earlier observations that attention can modulate event-related potentials as early as 80 ms after stimulus presentation [Heinze et al., 1994]. However, those latencies are consistent with those reported for ERP modulations in the same protocol [Nobre et al., 1998]. A possible explanation is that early attentional modulations occur only when the attention of the subject is cued before the stimulus presentation, which was not the case in this protocol, since the stimulus and the cue (the color of the word) were presented simultaneously. Still, our results suggest that patients do not have the possibility to filter out unselectively and before-hand all the stimuli of a certain color (as instructed by the task), as they could filter out all the stimuli presented in a certain spatial location: the decision by the system to process or not the stimuli takes place only after the identification of the color, and not before 400 ms.

This "attentional (or inattentional) reaction time" is sufficiently short to virtually eliminate the responses in the frontal brain regions to nontarget words, as they would otherwise develop only after 400 ms. However, this reaction time is too long to prevent an activation in the ventral visual pathway. This observation caught our attention: the reduction of  $\gamma$  activity in the ventral visual pathway in the inattention condition occurred after 300 ms, that is, after the word had disappeared from the screen. What is therefore the effect of this late deactivation? Most of the  $\gamma$  responses we observed in those regions were biphasic, with an early component unaffected by attention, and a second broader component modified by attention. If the early component already corresponds to the identification of the visual stimulus, then the effect of attention may come too late to prevent that processing, which may

explain why the information concerning the words must be filtered at later stages. Alternatively, the second component may be a crucial part of the visual analysis, in which case the attentional modulation we observed would correspond to some degree to an early filtering process.

One final point of discussion concerns the observation that the  $\gamma$  activations in this study were broadband (typically between 50 and 150 Hz), in agreement with previous intracranial studies [Crone et al., 1998; Lachaux et al., 2005, 2006; Mainy, in press; Mainy et al., 2006; Tallon-Baudry et al., 2005; Tanji et al., 2005]. Such broadband activations do not match with the “classical” notion of oscillatory  $\gamma$  band synchronization, which occurs within precise frequency ranges [Singer and Gray, 1995]. We note however that synchronization does not necessarily involve precise oscillations, but simply simultaneous firing. In fact, this last property of temporal coordination is sufficient to constitute a mechanism for attentional selection, since it should increase the efficacy of neural firing on target neural populations mediating subsequent processing stages [Fries et al., 2001]. Broadband  $\gamma$  activations may correspond to pseudo-rhythmic synchronous discharges that are as efficient postsynaptically as rhythmic discharges. An alternative possibility is that  $\gamma$  band activations indeed correspond to oscillatory phenomena well-defined in frequency, but that the precise frequency of the oscillations vary from trial to trial, yielding a broadband average response. Indeed, the single-trial time–frequency maps of intracerebral EEG recordings are characterized by bursts of  $\gamma$  activity variable in frequency across trials [Lachaux et al., 2000]. The reason for this intertrial frequency variability is not known, but a recent study of those  $\gamma$  bursts in the auditory of cats has suggested that it may be due to fluctuations in the arousal of the animals [Lakatos et al., 2004]. Interestingly, shifts of attention were found to modulate the amplitude of the  $\gamma$  bursts, but not their frequency. Future studies that carefully control the arousal of the patients may yield narrower frequency activations.

In conclusion, the present study further supports the view that spectral energy increases and decreases of the  $\gamma$  band EEG constitute insightful markers of the large-scale networks underlying human cognition (as already suggested by a long list of studies). Furthermore, the present study suggests that these markers may be used as quantitative measures of the attention devoted by an individual to complex tasks such as reading. This lays the foundation for reeducation techniques using biofeedback principles to educate or reeducate attention via online measurements of EEG  $\gamma$  band energy.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Dr. Monica Baciú, Bridget, and Thomas Jung for their comments on these data.

## REFERENCES

- Allison T, Wood CC, McCarthy G (1986): The central nervous system. In: Coles M, Donchin E, Porges S, editors. New York: Guilford Press. pp 5–25.
- Bentin S, Kutas M, Hillyard SA (1995): Semantic processing and memory for attended and unattended words in dichotic listening: Behavioral and electrophysiological evidence. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:54–67.
- Bichot NP, Rossi AF, Desimone R (2005): Parallel and serial neural mechanisms for visual search in macaque area V4. *Science* 308:529–34.
- Brovelli A, Lachaux JP, Kahane P, Boussaoud D (2005): High  $\gamma$  frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *Neuroimage* 28:154–64.
- Buchsbaum BR, Olsen RK, Koch PF, Kohn P, Kippenhan JS, Berman KF (2005): Reading, hearing, and the planum temporale. *Neuroimage* 24:444–454.
- Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA, Michel F (2000): The visual word form area: Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain* 123 (Part 2):291–307.
- Cohen L, Jobert A, Le Bihan D, Dehaene S (2004): Distinct unimodal and multimodal regions for word processing in the left temporal cortex. *Neuroimage* 23:1256–1270.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Lesser RP (1998): Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the  $\gamma$  band. *Brain* 121 (Part 12):2301–2315.
- Crone NE, Hao L, Hart J Jr, Boatman D, Lesser RP, Irizarry R, Gordon B (2001): Electrocorticographic  $\gamma$  activity during word production in spoken and sign language. *Neurology* 57:2045–2053.
- Demb JB, Desmond JE, Wagner AD, Vaidya CJ, Glover GH, Gabrieli JD (1995): Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: A functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci* 15:5870–5878.
- Demonet JF, Thierry G, Cardebat D (2005): Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging. *Physiol Rev* 85:49–95.
- Desimone R, Duncan J (1995): Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18:193–222.
- Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF (2003): Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: A combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cogn Neurosci* 15:71–84.
- Driver J (2001): A selective review of selective attention research from the past century. *Br J Psychol* 92 (Part 1):53–78.
- Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F (2005): Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 128 (Part 4):700–710.
- Fiez JA (1997): Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp* 5:79–83.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001): Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560–1563.
- Gruber T, Muller MM, Keil A, Elbert T (1999): Selective visual-spatial attention alters induced  $\gamma$  band responses in the human EEG. *Clin Neurophysiol* 110:2074–2085.
- Heinze HJ, Mangun GR, Burchert W, Hinrichs H, Scholz M, Munte TF, Gos A, Scherg M, Johannes S, Hundeshagen H, Gazzaniga MS, Hillyard SA (1994): Combined spatial and tem-

- poral imaging of brain activity during visual selective attention in humans. *Nature* 372:543–546.
- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ (2003):  $\gamma$  oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex* 13:1369–1374.
- Jobard G, Crivello F, Tzourio-Mazoyer N (2003): Evaluation of the dual route theory of reading: A meta-analysis of 35 neuroimaging studies. *Neuroimage* 20:693–712.
- Joubert S, Beaugregard M, Walter N, Bourgouin P, Beaudoin G, Leroux JM, Karama S, Lecours AR (2004): Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang* 89:9–20.
- Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Lachaux JP, Ryvlin P (2004): Invasive EEG in the definition of the seizure onset zone: Depth electrodes. In: *Handbook of clinical neurophysiology. Pre-surgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional neuroimaging*. Rosenow F, Lüders HO, editors: Paris: Elsevier. 109–135
- Kastner S, Pinsk MA (2004): Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:483–500.
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Adam C, Hasboun D, Varela FJ (2000): A quantitative study of  $\gamma$ -band activity in human intracranial recordings triggered by visual stimuli. *Eur J Neurosci* 12:2608–2622.
- Lachaux JP, George N, Tallon-Baudry C, Martinerie J, Hugueville L, Minotti L, Kahane P, Renault B (2005): The many faces of the  $\gamma$  band response to complex visual stimuli. *Neuroimage* 25:491–501.
- Lachaux JP, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A, Kahane P (2006): Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field. *Neuroimage* 30:1302–1312.
- Lakatos P, Szilagyi N, Pincze Z, Rajkai C, Ulbert I, Karmos G (2004): Attention and arousal related modulation of spontaneous  $\gamma$ -activity in the auditory cortex of the cat. *Brain Res Cogn Brain Res* 19:1–9.
- Mainy N, Jung J, Committeri G, Berthoz A, Baciú M, Minotti L, Hoffman D, Kahane P, Bertrand O, Lachaux JP (2005): The timing of neural processes in humans: beyond the evoked potentials. *Chaos Complexity Lett* Volume 2, issue 2/3.
- Mainy N, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Lachaux JP (2007): Neural correlates of consolidation in working memory. *Hum Brain Mapp* 28:183–193.
- McCarthy G, Nobre AC (1993): Modulation of semantic processing by spatial selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88:210–219.
- Moran J, Desimone R (1985): Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229:782–784.
- Muller MM, Gruber T, Keil A (2000): Modulation of induced  $\gamma$  band activity in the human EEG by attention and visual information processing. *Int J Psychophysiol* 38:283–299.
- Naatanen R (1975): Selective attention and evoked potentials in humans—A critical review. *Biol Psychol* 2:237–307.
- Niebur E, Hsiao SS, Johnson KO (2002): Synchrony: A neuronal mechanism for attentional selection? *Curr Opin Neurobiol* 12:190–194.
- Nobre AC, Allison T, McCarthy G (1998): Modulation of human extrastriate visual processing by selective attention to colours and words. *Brain* 121 (Part 7):1357–1368.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993): The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362:342–345.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME (1988): Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331:585–589.
- Rees G, Russell C, Frith CD, Driver J (1999): Inattention blindness versus inattentional amnesia for fixated but ignored words. *Science* 286:2504–2507.
- Roskies AL, Fiez JA, Balota DA, Raichle ME, Petersen SE (2001): Task-dependent modulation of regions in the left inferior frontal cortex during semantic processing. *J Cogn Neurosci* 13:829–843.
- Ruz M, Wolmetz ME, Tudela P, McCandliss BD (2005): Two brain pathways for attended and ignored words. *Neuroimage* 27:852–861.
- Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, Lenz FA, Crone NE (2005): Electrocorticographic high  $\gamma$  activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain* 128 (Part 7):1556–1570.
- Singer W (1999): Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49–65,111–125.
- Singer W, Gray CM (1995): Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555–586.
- Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Hsiao SS, Johnson KO, Niebur E (2000): Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404:187–190.
- Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart: Thieme.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999): Oscillatory  $\gamma$  activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151–162.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (1997): Oscillatory  $\gamma$ -band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17:722–734.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Henaff MA, Isnard J, Fischer C (2005): Attention modulates  $\gamma$ -band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex* 15:654–662.
- Tanji K, Suzuki K, Delorme A, Shamoto H, Nakasato N (2005): High-frequency  $\gamma$ -band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks. *J Neurosci* 25:3287–3293.
- Treue S (2001): Neural correlates of attention in primate visual cortex. *Trends Neurosci* 24:295–300.
- Yi DJ, Woodman GF, Widders D, Marois R, Chun MM (2004): Neural fate of ignored stimuli: Dissociable effects of perceptual and working memory load. *Nat Neurosci* 7:992–996.
- Zatorre RJ, Meyer E, Gjedde A, Evans AC (1996): PET studies of phonetic processing of speech: Review, replication, and reanalysis. *Cereb Cortex* 6:21–30.

## **Chapitre 2**

# **Expérience 2 : Processus d'évaluation des actions**



## 2.1 Résumé de l'étude

Cette seconde étude s'est intéressée à un autre aspect des fonctions exécutives et du contrôle cognitif, à savoir l'évaluation des conséquences de nos actions dans l'adaptation de comportements dirigés vers un but. Nous avons formé l'hypothèse que l'évaluation des conséquences de nos actions, induit par la présentation d'un feedback visuel signalant le succès ou l'échec, activerait un vaste réseau de structures cérébrales interconnectées oscillant à haute fréquence. Sur la base des études de neuro-imagerie, d'électrophysiologie animale et humaine, ce réseau est déjà partiellement connu, mais sa dynamique d'activation, et ses spécificités fonctionnelles locales ne sont pas très bien connues.

Le contexte expérimental était le même que celui de l'étude précédente, caractérisé par l'étude des réponses neuronales avec une haute précision spatiale et temporelle chez des patients épileptiques subissant un enregistrement EEG intracrânien dans le cadre du bilan pré-chirurgical. D'après la littérature, les processus visés impliquent avant tout un réseau de structures frontales et insulaires, et les patients ont été recrutés si leur implantation était centrée sur ces régions.

Le paradigme expérimental consistait en une tâche motrice difficile (production d'un intervalle temporel de 1 s séparant deux appuis boutons), systématiquement suivi d'un feedback visuel (carré rouge ou vert) indiquant le succès ou l'échec de la performance. La performance était récompensée par le gain de points lors d'un succès, permettant de finir plus rapidement la tâche. La difficulté de la tâche s'adaptait au fur et à mesure à la performance des patients, permettant d'obtenir un nombre similaire de feedback positifs et négatifs. L'analyse était centrée sur la comparaison des réponses induites par les feedback positifs et négatifs. Afin d'exclure que les différences entre feedback positifs et négatifs ne soient simplement liées qu'à des différences visuelles de bas niveau, une tâche contrôle était réalisée au préalable. Celle-ci utilisait ces mêmes stimuli dans un contexte neutre en dehors de tout contexte d'évaluation d'actions.

Sur le plan comportemental, la performance des patients s'est améliorée au cours de la tâche, avec une estimation temporelle de plus en plus précise, potentiellement du fait de l'utilisation des feedback visuels.

Conformément aux prédictions, l'évaluation des feedback sur la performance a généré des réponses oscillatoires de haute fréquence dans un vaste réseau de structures cérébrales à travers les patients. Celui-ci incluait le mur frontal mésial avec la pré-SMA (partie rostrale de l'aire motrice supplémentaire) et le gyrus cingulaire antérieur, le cortex frontal dorso-latéral, l'insula antérieure et le cortex orbito-frontal. Dans l'ensemble de ce réseau, les réponses oscillatoires étaient très soutenues, durant plus de 500 ms et se chevauchaient largement dans le temps. Ce réseau présentait des spécificités fonctionnelles et temporelles. Certaines régions étaient plus particulièrement impliquées dans l'évaluation de feedback négatifs, comme la pré-AMS, le cor-

tex frontal dorso-latéral, l'insula antérieure et le cortex orbito-frontal dorso-latéral, tandis que le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal mésial étaient plus impliqués pour les feedback positifs.

A nouveau, comme lors de l'étude précédente, nous avons observé que les feedback pouvaient induire l'apparition de suppressions de l'activité gamma. Topographiquement, celles-ci concernaient des régions frontales mésiales rostrales à la pré-AMS, et s'étendaient le long du gyrus frontal supérieur jusqu'au niveau du cortex fronto-polaire et du gyrus rectus. Celles-ci n'étaient le plus souvent pas différentes entre feedback positifs et négatifs, mais plus rarement concernaient un seul type de feedback.

Enfin, de façon surprenante, nous n'avons mis en évidence de réponse évoquée de courte latence au sein du gyrus cingulaire pouvant être le corrélat éventuel de la Feedback Related Negativity des études de scalp chez l'homme.

Cette étude a donc permis de préciser le décours spatio-temporel du traitement des feedback sur la performance, apportant des clés pour lier les études électrophysiologiques chez l'animal et de neuro-imagerie chez l'homme.

## 2.2 Discussion complémentaire

Cette seconde étude s'intéressait aux aspects d'évaluation du résultat des actions entreprises dans le cadre de comportements dirigés vers un but. Dans ce contexte, le feedback pourrait être considéré comme une forme de récompense abstraite, induisant un renforcement du comportement ou au contraire une révision des programmes moteurs réalisés.

Ce type de processus a été largement étudié lors d'études de réponses unitaires chez l'animal, d'EEG de scalp et de neuro-imagerie chez l'homme. Le réseau cortical emprunté lors du traitement des feedback a donc pu être globalement caractérisé.

La littérature chez l'homme, en particulier en EEG de scalp, est dominée par la mise en évidence de réponses supposées être générées au sein du gyrus cingulaire antérieur (Ridderinkhof *et al.*, 2004). Ceci est particulièrement évident pour l'étude de la FRN -Feedback Related Negativity-, qui résume l'essentiel de la littérature en EEG de scalp. Ainsi, la modélisation de la source de cette réponse culminant vers 200 ms, oriente vers une source cingulaire antérieure, bien que certaines études postulent l'existence de sources cingulaires postérieures, voire temporales (Nieuwenhuis *et al.*, 2004). L'incertitude de la modélisation des sources corticales profondes peut potentiellement expliquer ces divergences. De façon convergente, certaines études de neuro-imagerie montrent aussi des réponses au feedback dans cette région,

bien que ce résultat ne soit pas là constant (Holroyd *et al.*, 2004b; Ullsperger et von Cramon, 2003; van Veen *et al.*, 2004). D'autre part, anatomiquement, si l'implication du cortex frontal mésial est admise, la localisation fine des activations n'est pas certaine, notamment concernant une éventuelle dissociation entre gyrus cingulaire antérieur et pré-AMS. Trois autres régions sont couramment impliquées lors des études de neuro-imagerie, le cortex orbito-frontal, cortex frontal dorso-latéral et l'insula antérieure mais là encore, ces activations ne sont pas constantes et reproductibles d'une étude à l'autre (Walton *et al.*, 2004; Ullsperger et von Cramon, 2003; Zanolie *et al.*, 2008).

La littérature chez l'animal en neurones unitaires montre par contre l'implication de très nombreuses structures lors du traitement de feedback ou plus généralement de récompense, en particulier le gyrus cingulaire antérieur dorsal (Shidara et Richmond, 2002; Ito *et al.*, 2003), le cortex prémoteur mésial (Matsumoto *et al.*, 2007), le cortex frontal dorso-latéral (Watanabe et Sakagami, 2007) et le cortex orbito-frontal (Rolls *et al.*, 1994). Néanmoins, pour des raisons méthodologiques, la plupart de ces études ne ciblent qu'une seule, voire deux des régions citées, et donc la contribution spécifique de chacune ces régions, ainsi que le timing de leur activation ne peut être établi au cours de la même étude.

Un des objectifs de notre étude était donc de tenter de concilier ces résultats, et ainsi de caractériser la dynamique du réseau cortical impliqué dans l'évaluation de performance chez l'homme. En particulier, quelles structures frontales mésiales sont activées, qu'en est-il de l'implication éventuelle du cortex frontal dorso-latéral, du cortex orbito-frontal et de l'insula ? Peut-on mettre en évidence une préférence de ces régions pour un type de feedback et quelle est le décours temporel des réponses ?

L'étude des réponses oscillatoires de haute fréquence induites par un feedback n'a à notre connaissance jamais été réalisée lors d'études intracrâniennes chez l'homme. En EEG de scalp, quelques rares études ont été réalisées. Cohen *et al.* en 2007 ont mis en évidence des réponses dans la bande théta pour les feedback négatifs entre 300 et 400 ms en regard des régions fronto-mésiales, tandis qu'il existait une réponse dans la bande gamma bas (21 à 29 Hz) pour les feedback positifs dans cette même région (Cohen *et al.*, 2007). Les réponses au feedback positif étaient modulées par la probabilité de récompense, ce qui n'était pas le cas des réponses aux feedback négatifs. Cette étude n'a pu étudier les réponses gamma de haute fréquence, telles que celles que nous avons pu mettre en évidence dans notre étude. D'autres études ont mis en évidence des réponses dans la bande théta au feedback, correspondant vraisemblablement à la signature temps-fréquence des potentiels évoqués (Marco-Pallares *et al.*, 2008). On peut donc considérer que les activités gamma de haute fréquence (supérieures à 40 Hz) n'ont jusque-là pas été étudiées lors des processus d'évaluation de performance. Notre étude souligne à nouveau l'intérêt d'étudier ces composantes spectrales, qui semblent un bon index de l'activation

neuronale consécutive aux processus cognitifs. A nouveau, nous avons pu montrer que ces activités sont très largement réparties au sein du cortex cérébral et ne sont pas spécifiques des régions sensori-motrices. Il est communément admis que le gyrus cingulaire antérieur génère des réponses thêta lors de processus cognitifs. Nous montrons que cette région est également capable de générer des réponses de haute fréquence. De la même manière, à notre connaissance, l'existence d'activités haute fréquence au sein des régions orbito-frontales et du cortex insulaire n'avait jamais été formellement démontrées jusque-là.

Concernant le processus d'évaluation de performance, notre étude a permis de confirmer l'implication de la plupart des régions corticales connues à travers des études distinctes, à savoir le cortex frontal mésial, le cortex frontal dorso-latéral, le cortex orbito-frontal et l'insula antérieure. Le traitement des feedback génère des réponses soutenues de ces régions durant plus de 500 ms. Certains des résultats apportent des éléments nouveaux et méritent d'être soulignés. L'implication majeure de la pré-SMA n'est pas toujours rapportée dans les études (Ullsperger et von Cramon, 2003; Mars *et al.*, 2005; Ullsperger *et al.*, 2007). Son rôle dans les processus de planification motrice et d'estimation de temps est bien connu (Coull *et al.*, 2004; Hoshi et Tanji, 2004). La nature de la performance réalisée par les patients, peut expliquer potentiellement l'activation de cette structure. Ainsi, son activation pourrait signifier une nécessité d'adaptation du programme moteur, voire un rappel mnésique de celui-ci. Concernant l'activation du gyrus cingulaire antérieur, l'étude confirme que celle-ci n'est pas uniquement liée aux feedback négatifs ou aux erreurs et que cette structure a potentiellement un rôle plus large dans les processus de renforcement du comportement (Rushworth et Behrens, 2008; Procyk *et al.*, 2000). Bien entendu, l'échantillonnage spatial limité dans cette région étendue sur le plan antéro-postérieur, hétérogène du point de vue fonctionnel, pourrait expliquer ce résultat. Enfin, nous montrons l'implication directe du cortex orbito-frontal et de l'insula antérieure, possiblement contingentes de réactions émotionnelles au feedback (Wallis, 2007). De façon intéressante, la réponse au sein du cortex orbito-frontal n'était pas homogène, un résultat confortant directement des hypothèses issues de méta-analyses antérieures.

En dernier lieu, nous avons confirmé l'existence de suppressions d'activité haute fréquence dans des tâches comportant une forte charge attentionnelle. Dans cette étude, nous soulignons la topographie de celles-ci, confinées au cortex frontal mésial. Nous discuterons de celle-ci plus en détail dans l'étude 4.

Julien Jung, Karim Jerbi, Tomas Ossandon, Philippe Ryvlin, Jean Isnard, Olivier Bertrand, Marc Guénot, François Mauguière, Jean-Philippe Lachaux

## *SUMMARY*

### Background

Evaluating the outcome of our own actions is a fundamental process by which we adapt and optimize our behavior in our daily interaction with the external world. Over the years, single cell recording in monkeys and fMRI studies in humans have progressively unravelled multiple anatomical substrates of performance monitoring forming brain networks that involve several structures in the frontal and insular cortex. However, to date, the precise time-course of the distributed neural activity mediating performance monitoring in humans is still poorly known and a thorough understanding of the specific tuning of the involved networks in response to receiving positive or negative feedback about one's performance is still lacking.

### Methodology / Principal findings

Here we investigate the neural correlates of human performance monitoring with unprecedented spatial and temporal accuracy achieved by direct recordings of neural activity in nine epileptic patients with depth electrodes probing multiple lateral and medial frontal lobe structures. Intracerebral EEG (iEEG) was acquired while the participants performed a duration estimation task systematically followed by a positive or negative feedback on performance. We then applied time and frequency domain iEEG signal analysis in search for feedback-modulated neural responses.

Our results reveal that performance feedback induces high frequency responses in a widespread network involving medial frontal, dorsolateral prefrontal, orbito-frontal and insular cortices. Most importantly, although sharing largely overlapping anatomical substrates, the timing and amplitude of the high gamma activity (HGA) was specifically modulated by feedback valence (positive vs negative). The Pre-supplementary area, dorso-lateral prefrontal cortex and lateral orbito-frontal cortex showed higher activation in response to negative feedback while medial orbito-frontal cortex and anterior cingulate cortex were more responsive to positive feedback. Furthermore, we also report feedback-induced high gamma band suppressions in the anterior medial frontal cortex and gyrus rectus of the orbito-frontal cortex.

### Conclusions / Significance

Taken together our findings not only suggest that enhanced gamma-range activity underlies and indexes performance monitoring networks in the human brain but that its timing and am-

plitude also reveal fine-scale dissociations between the processes at work in our brain when we process positive versus negative feedback. This work has direct implications on future research into the neural correlates of performance monitoring, feedback-induced learning and skill acquisition in humans.

## **INTRODUCTION**

" ... We regret to inform you that we cannot recommend your manuscript for publication ...". Whether you are a researcher or a writer reading such a notification or an NBA player witnessing the fraction of a second your ball bounces backwards off the rim of the basketball, your interaction with the outside world is a constant source of feedback evaluating your actions on multiple time scales. Our ability to use this feedback to monitor our performance and adjust our behavior is critical in all aspects of our life. Lesion studies and the effect of pathologies have shown that this capacity depends critically on the frontal cortex : patients with frontal lesions are often unable to change inefficient behavior in tasks requiring cognitive control, and more generally in everyday life situations [1,2]. Degeneration of the frontal lobe, as for instance in fronto-temporal dementia, leads to deficits in adapting behavior according to evaluation of its outcome [3]. Schizophrenia, which affects widespread cerebral networks including frontal regions, also causes impaired performance in challenging tasks reflected by reduction in error-related activation in anterior cingulate circuits [4].

In the last fifteen years, electrophysiological and neuroimaging studies have provided a more detailed understanding of how the frontal cortex respond to negative (or positive) feedback. Electroencephalography (EEG) recordings in humans have shown that feedback signals, presented shortly after performing a task, generate an evoked potential (EP) response that peaks over fronto-central electrodes with a latency of 300 ms [5]. This response is visible as a negative variation in the amplitude of the EP which is further enhanced for negative feedback (e.g. 'failed') and is therefore referred to as 'Feedback Related Negativity (FRN)'. Several EEG studies using Source localization have identified the anterior cingulate cortex (ACC) as the most likely generator of the FRN [5-8], while some other studies have suggested sources both in the medial prefrontal and posterior cingulate cortices [9] or in the inferior frontal cortex [8] . However, the localization of the sources underlying the FRN based on non-invasive scalp-EEG source estimations should be taken with caution because of their inherent limitations in spatial resolution compared to fMRI for instance.

Moreover, although several fMRI studies have shown increased ACC activation when subject receive negative feedback [10,11], this observation has not been systematic and there is a general lack of consistency across studies [12-14]. For example, while Ullsperger et al. (2003) have reported that negative feedback on performance is associated with responses in a large network including ACC, pre-SMA, anterior insula, inferior frontal sulcus and thalamus [11], Nieuwenhuis et al. (2005) did not find any region to be specifically involved in negative feedback evaluation [13] . Furthermore, neural responses to errors in human ACC have also been reported in two intra-cerebral EEG (iEEG) studies. Bradzil et al. (2002) have reported increased activity in the prefrontal cortex, including the ACC, related to error processing [15] and Wang et al. (2005) found human ACC activation with single-neuron recordings [16].

Single-cell recordings in non-human primates indicate that negative and positive feedback signals lead to modulations of neuronal firing in the ACC [17,18]. Moreover, such neurons have

been shown to have a tendency to respond stronger when the feedback does not match the animal's expectation [19]. In addition, single-neuron responses to feedback have also been reported in the DLPFC possibly in relation to attentional processes [20], and during reward expectations and evaluation in the orbito-frontal cortex (OFC) [21]. As a matter of fact, OFC, as well as the insula, are thought to be key components of emotional networks and are therefore likely to participate in processing the emotional reaction to feedback stimuli [22,23].

Clearly, feedback stimuli elicit a network of distributed neural responses that seems to be more complex than what was initially suggested by source localization of the FRN in human EEG studies. This network might involve the medial frontal cortex including the ACC, the DLPFC, the OFC and the insula, as suggested primarily by animal studies. But feedback-related activation has not systematically been found in all those regions in humans, and some discrepancies persist between the networks identified in humans with fMRI and in non-human primates with electrophysiological recordings.

In this study, we set out to investigate large-scale neural dynamics in response to positive and negative feedback by recording directly and simultaneously from all the above-mentioned structures in humans. Direct intracerebral recordings overcome the spatial limitations of scalp-level EEG as well as the temporal limitations of fMRI and provide a putative link to the results reported using animal electrophysiology. In particular we ask whether the spatio-temporal organization of the involved networks is differentially tuned to positive and negative feedback. In order to do so, we recorded neural activity using multiple intracerebral EEG electrodes simultaneously probing several medial and lateral frontal lobe structures in nine epileptic patients while they participated in a performance evaluation paradigm. We used a duration-estimation task that was followed by a positive or negative visual feedback depending on the accuracy of performance.

Compared to presenting the exact same stimuli in the absence of a performance feedback context, we found that feedback stimuli induce high-frequency responses (in the gamma band, >40 Hz) in multiple cerebral structures with specific temporal profiles. Negative feedback triggered stronger gamma-range responses in pre-supplementary motor area (Pre-SMA), DLPFC, the lateral part of the OFC and insula. By contrast, positive feedback induced enhanced gamma band responses in the medial part of the OFC and ACC. Interestingly, during feedback processing, several structures in the medial frontal lobe and frontal pole showed a transient disruption of ongoing high gamma band oscillations possibly reflecting deactivation of the involved areas during attentional processes.

The temporal resolution of human intracerebral EEG and the unique spatial sampling provided by the stereotactic EEG implantation used here yield an unprecedented framework for the study of performance monitoring in humans. To our knowledge, the findings reported here are the first to describe a large-scale frontal feedback processing network indexed by a distributed pattern of high frequency neural activity. What's more, this study indicates that receiving positive or negative feedback on one's performance are associated with different modulations of



gamma-range activation properties within the detected network.

## **RESULTS**

### **Behavioral results**

In each trial of the performance monitoring paradigm (PM Task), the participants were first required to generate a one second interval as accurately as possible by performing two consecutive button presses. The motor performance was subsequently followed by a visual feedback (red or green squares in the center of the screen) assessing the quality of their estimation (Figure 1). The behavioral data show that the task of generating a one second interval proved to be a challenging task. Overall, the intervals measured differed from the intended duration by 265 ms ( $\pm 191$  ms). But since the tolerated error margin was adjusted during the course of the experiment (see methods for details), there was no significant difference between the number of correct ( $87 \pm 31$ ) and incorrect trials ( $89 \pm 31$ ) (Mann-Whitney U test,  $p > 0.05$ ). Our initial goal of balancing the number of positive and negative feedback stimuli was thereby achieved. In addition, subject performance improved over time, suggesting that the participants did indeed use the feedback information to adapt their behavior. A statistical analysis showed that estimation errors were larger in the first third of the experiment (first 33% trials) than in the last third ( $384$  ms  $>$   $181$  ms, Wilcoxon signed Rank Test,  $p < 10^{-3}$ ).

Since the main contrast in the PM task was between neural responses to positive and negative feedback, one potential source of concern was that red and green stimuli may produce different neural responses merely because of color differences rather than the valence of the feedback stimuli. We therefore used a simple oddball paradigm as a control task (CT task) designed to rule out this possibility : Participants had to press a button in response to blue squares (20 % trials) and ignore red (40 %) and green (40 %) squares. The stimuli properties were the same as the ones used for feedback in the PM task and the aim was to evaluate the response to green and red squares when presented in a neutral context in which they provided no information about performance. Note that in the control task (CT), participants had no difficulty maintaining their attention and detecting the targets (99.6 % of correct detection) and that it was performed prior to the PM task.

### **Time-frequency analysis of feedback-induced neural modulations**

Across the nine patients, neural responses to feedback stimuli were recorded in 59 depth electrodes representing 917 recording sites located in the frontal or insular cortex (see Figure 2 for a representation of the location of all electrodes). The results of the Time-Frequency analysis revealed two types of responses : energy variations occurred below 40 Hz, namely in the alpha and beta bands (8 to 30 Hz) and in the gamma band, above 40 Hz. While the former were spatially more widespread and less consistent across individuals, the latter occurred in spatially focal patches of cortex and were reproducible across patients. These observations, alongside implications from previous reports on gamma-band responses (GBRs) during cognitive tasks

and their putative link to the BOLD responses [24], lead us to primarily focus on the higher gamma band responses in this study.

#### *Gamma Band Responses induced by the Control Task (CT)*

Since feedback was provided visually, with red and green squares, we first made sure we disambiguate components of the response to squares due to low-level visual processing from those related to processing feedback information per se. For this reason, the CT task presented those stimuli as distractors in an oddball task, thus presented in a neutral context with no feedback value. Our strategy was then to exclude any frontal site responding to the red/green squares in this context. Interestingly, our results show that such responses occurred almost exclusively in posterior visual areas, in the occipital, temporal and parietal cortex. That is, neural activity following irrelevant stimuli in a visual oddball task did not reach the frontal cortex. There were three exceptions (3/59 frontal depth electrodes), one site in the precentral gyrus and two sites in the DLPFC. In those three sites, red and green squares induced the same energy increase above 40 Hz, with a peak around 300 ms (no difference between stimulus type, Mann-Whitney U test,  $p > 0.05$ ). Those frontal sites were excluded from further analysis. Finally, additional frontal sites responding to behaviorally relevant target stimuli (blue squares) were not excluded from the PM task analysis, but mentioned in the following sections.

#### *Gamma Band Responses induced by the Performance Monitoring (PM) Task*

When the same visual stimuli (red and green squares) were presented to the participants as an indication of good or bad performance, a robust pattern of rfeedback-induced responses were observed. Spectral power analysis showed that in the PM task, 88 sites (out of 917 in 9 patients) had a significant energy modulation above 40 Hz after feedback stimuli (Wilcoxon comparison with pre-stimulus baseline, corrected  $p < 0.05$ ). Although the precise frequency range of the effect varied between sites, we found no consistent relation between the frequency extent and the anatomical origin of the response. Overall, the effect was broadband, ranging between 40 Hz up to 150 Hz (See Figure 5 for an example). Those gamma-band responses were induced, and not evoked by the stimulus; that is, they were not phase-locked to the stimulus (as indicated by the phase-locking factor analysis).

### **The neural bases of performance monitoring : Fronto-insular neural network generating gamma band responses to feedback stimuli**

Although the overall spatial coverage of the frontal lobe across the nine patients was extensive, high frequency responses were found only in spatially restricted anatomical clusters (see Tables 1 and 2 for a list of anatomical clusters). Feedback-related GBRs were detected in five main regions : a) the pre-supplementary motor area of the frontal medial cortex (superior frontal gyrus rostral to the VAC plane, defined as the vertical plane passing through the anterior commissure, with  $0 < y < 20$  mm), b) the anterior cingulate cortex (BA24/32/33), c) the middle

and inferior frontal gyrus exploring the dorso-lateral prefrontal cortex (BA9/46), d) the orbito-frontal cortex (BA11/12/13/14), and e) in the anterior (ventral or dorsal) part of the insula. The timing of the GBRs varied across the various anatomical structures. Figure 4 provides a summary of the time-course of GBRs with respect to the presentation of feedback stimuli by pooling results from electrode sites belonging to the same anatomical cluster across all participants. Compared to positive feedback, negative feedback on performance triggered GBRs that were stronger in the pre-SMA, in the DLPFC, in the lateral OFC and insula. The shortest latencies of activation were found in the DLPFC (peak of the response around 300 ms), followed by insula (peak latency around 500 ms), and lateral OFC (peak latency around 700 ms). In these 3 clusters, the duration of the responses lasted less than 1000 ms. By contrast, the responses of the pre-SMA were sustained and lasted almost 2000 ms. Positive feedback triggered GBRs in the medial OFC and ACC. In the medial OFC, the peak latency of the responses was around 500 ms and activation lasted less than 1000 ms, while ACC activation was more gradual and sustained more than 1000 ms. These findings provide an overview of the spatio-temporal properties of the positive versus negative feedback processing network as revealed here by high frequency neural power modulations. We will now describe the detected responses in more detail for each anatomical component of the network.

#### *Pre-Supplementary Motor Area (Pre-SMA)*

We observed GBRs to feedback stimuli in the pre-SMA of five patients (Figure 5). Those responses were found in spatially tightly confined regions ( $7 < \text{abs}(x) < 11$ ;  $2 < y < 10$ ;  $50 < z < 54$  in Talairach space), in both right (4 sites) and left (1 site) hemispheres. On the individual MRI, all sites were located rostral to the VCA line, and thus precisely in the pre-SMA [25]. Although GBRs also occurred in response to positive feedback, the responses were significantly stronger for negative feedback ( $p < 0.05$  for each site, Mann-Whitney U test). Based on response timing, the cluster could be divided into two groups: in two sites (P2 s2 and P7 s2) the response was a sharp and short (500ms) energy increase reaching a peak around 500; while in the remaining sites (P9 s2; P3 q'2; P6 s2) the response was a more gradual, sustained energy increase between 500ms and 2000ms or more. The two groups may underlie different processes as suggested by their pattern of responses in the PM and CT task. Indeed, the first group responded to target stimuli (blue square) in the CT task, while the second group did not. The first group may therefore not respond to feedback, per se, but more generally to stimuli requiring a behavioral response.

#### *Anterior Cingulate Cortex (BA24/32/33)*

Among electrodes present in ACC, two sites responded to feedback in the ACC (2 patients, Figure 6). Both were located in the dorsal portion of the anterior cingulate gyrus ( $17 < y < 32$ , Talairach space) and had enhanced high-frequency responses to positive feedback ( $p < 0.05$  for each site, Mann-Whitney U test), although negative feedback also triggered a high frequency

response. Both responses were gradual energy increases peaking around 800 ms and lasting 1500 ms. Note that none of the sites responded to target stimuli (blue squares) in the CT task.

#### *Middle frontal gyrus - Dorso-Lateral Prefrontal-Cortex DLPFC (BA9/46)*

As shown in Figure 7, responses to feedback were also found in the DLPFC (a total of 4 sites in 4 patients). GBRs were found both in response to positive feedback and negative feedback. Although one site in the right hemisphere had similar responses to both types of feedback (not shown in the Figure 7), the three remaining sites, in the left hemisphere, had significantly stronger responses to negative feedback ( $p < 0.05$  Mann-Whitney U test). Furthermore, only one of the left sites responded to target stimuli in the CT task (P7 f'11). The three left hemispheric responses were all characterized by a sudden short-lasting (less than 600 ms) energy increase in the first 300 ms following feedback presentation.

#### *Orbito-frontal Cortex (BA10/11/12/13/14)*

Two anatomically and functionally distinct clusters in the OFC were found to generate feedback-specific gamma-range activity (Figure 8). In a first, medial cluster (4 sites), GBRs were stronger for positive feedback ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney U test), while in a second, lateral cluster, responses were stronger for negative feedback (2 sites). The two groups were well-separated anatomically : medial responses were all located in the medial OFC, more precisely in-between the lateral orbital sulcus and the gyrus rectus ( $25 < \text{abs}(x) < 32$ , Talairach space), while lateral sites were more lateral than the lateral orbital sulcus ( $40 < \text{abs}(x) < 42$ ). In the medial OFC, the response was mostly a progressive energy increase within 400 ms and a gradual return to baseline after 1000 ms (P1 k7, P3 e'8, P2 e7) ; although one site (P5 o6) had faster dynamics. Lateral OFC responses were shorter than 1000 ms, with a sharp energy increase in the first 500 ms. Response to target stimuli (blue squares) in the CT task was only found in one medial site (P2 e7).

#### *Insular gamma-range activity during feedback processing*

The remaining cluster was in the insula (Figure 9), where both types of feedback elicited gamma-band energy increase in 6 sites (across 4 patients). In the anterior part of the insula (4 sites), the response was fast, short and stronger for negative feedback (within the first 1000 ms with a peak around 500 ms). In the two remaining sites, located in the posterior part of insula for one site and in the ventral part of the insula for the other, the response was more gradual. One site in the ventral site had stronger response for positive feedback (P3 t'3). Note that the CT task did not activate the insula.

#### **Gamma deactivations induced by feedback stimuli in the PM task**

In addition to the post-stimulus power increases reported above, we also observed that feedback induced power decreases in the same frequency range (high gamma band) along the medial frontal wall (12 sites in 8 patients). Gamma-band energy suppressions were all located in

the medial frontal cortex rostral to the pre-SMA (Figure 10) or in the gyrus rectus (most medial part of the OFC) (Figure 11). Most suppression patterns (8 sites) were comparable for positive and negative feedback, but in four sites, the suppression occurred only in response to one type of feedback : either positive (2 sites, P9 f2 and P9 w3) or negative (2 sites, P2 f2 and P3 e'2). The time profile of deactivation was fairly reproducible across sites and participants, and consisted of a sharp decrease of energy in the first 500 ms followed by a gradual return to baseline level within 1000-1500 ms. These sites showed no task-related activity in the CT paradigm, neither for ignored nor target stimuli.

### **Evoked Potentials in the Anterior Cingulate in response to feedback stimuli**

Both negative and positive feedback generated event-related potentials (ERPs) in a large number of frontal sites. However, the ERPs were complex, with multiple positive and negative peaks, and extremely variable from site to site, and from patient to patient, even within the same region. We could not extract reproducible patterns and meaningful information from the ERPs. For this reason, we chose to keep the focus of this report on the robust and consistent GBRs rather than to perform a detailed description of event-related potentials generated by the feedback stimuli. However, since non-invasive EEG studies in humans have consistently reported generators of a specific ERP, the Feedback-Related Negativity, in the Anterior Cingulate Gyrus, we investigated ERPs specifically in that region at the FRN latency (i.e. between 200 and 350ms). Out of 11 sites in the dorsal ACC, we found ERPs to feedback stimuli in 6 sites (Figure 12) around 300ms, out of which 4 differed between types of feedback : a larger amplitude for negative feedback ( $p < 0.05$ , Kruskal Wallis test) was found for 3 of them (P3 k'2, P8 i2 and P9 z2) while amplitude was larger for positive feedback for the remaining site (P3 w'3) ( $p < 0.05$ , Kruskal Wallis test). However, as shown in Figure 12, the morphology of the response was variable across patients and the difference between potentials in the two conditions was always observed after 400 ms. Therefore our ERPs results do not support the hypothesis that the FRN is generated in the ACC.

## ***DISCUSSION***

The present study is, to our knowledge, the first to assess high gamma-range neural activity in the large-scale neural dynamics involved in performance monitoring using direct neural recordings in humans. By combining an unprecedented spatio-temporal resolution with single-trial time-frequency analysis, the present study extends our knowledge about how our brain processes feedback on our performance. First of all, we found that feedback stimuli activate a large-scale network of fronto-insular brain regions indexed by widely distributed high gamma (>40 Hz) power modulations. This network includes the dorsal anterior cingulate gyrus (dACC) and the pre-supplementary area (pre-SMA) in the frontal medial cortex, the dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC), the orbito-frontal cortex (OFC), and the anterior insula. Our results indicate that this fronto-insular network responds to feedback by an increase in neural activity

in the gamma band, referred to here as gamma-band responses (GBRs) while specific regions in the medial frontal cortex show a transient interruption of pre-stimulus gamma-band activity. Finally, we found that each component of this network is preferentially tuned to one type of feedback : the medial OFC and dACC respond stronger to positive feedback, while pre-SMA, DLPFC, lateral OFC and anterior insula have stronger responses following negative feedback. Before discussing this network, let's first consider possible interpretations for the high frequency population-level activity found here. The current understanding of gamma-band responses is that they correspond to a local synchronization mechanism that facilitates neural communication : increased gamma band activity would thus mean that neurons around the electrode get recruited by the task-at-hand [26,27]. By analogy, gamma-band suppressions, that is, transient decrease in gamma band energy, would correspond to an interruption of local communication and a withdrawing from the task [28]. For this reason, GBRs have been proposed as precise markers of the cortical networks underlying cognition [29], a suggestion that has meanwhile received further support by studies of multiple cognitive processes. Since fMRI is also provides such markers, one might expect some correspondence between GBRs and BOLD responses. Indeed, GBRs and fMRI responses have been shown to yield activation maps that are spatially strongly correlated [24,30]. Further evidence for this also comes from recent animal studies combining electrophysiological and haemodynamic recordings which strongly suggest that GBRs constitute the most likely neural counterpart of BOLD responses [31].

### **Frontal medial wall responses**

Feedback induced GBRs in two distinct regions of the frontal medial wall, in the dorsal ACC (dACC) and the pre-SMA. The recruitment of dACC during feedback processing has been well-established, both in humans and monkeys, however, the exact nature of the dACC response is still under debate. EEG studies in humans have localized in the dACC the source of a feedback-related negativity (FRN), around 300 ms after performance feedback [5]. The FRN has been observed in simple learning tasks and monetary gambling games, and is larger in amplitude for negative feedback [32]. Our high-frequency results contradict this view since the GBRs we observed in the dACC were larger for positive feedback. This apparent discrepancy between non-invasive and invasive EEG results is most likely explained by the fact that the FRN and dACC GBRs correspond to different neural phenomena with distinct frequency ranges, and possibly different functions. However, ERPs analysis of our data, similar to the procedure used to extract the FRN, did not reveal consistent differences between feedback types around 300 ms in dACC sites. Therefore our results suggest that the FRN observed using scalp-EEG might not originate entirely from the dACC but rather reflects the activity of a larger distributed set of sources in the frontal cortex.

Our observations are however in line with recent studies in monkeys showing responses in the dACC to both correct and error feedback, even in single neurons [17,18]. Those studies suggest

that the stronger response we observed here to positive feedback, in two patients, might not be a general property of dACC neurons. On the whole, our findings indicate that the human dACC is not specifically and certainly not by itself involved in error detection. Our data fit better with the view that the dACC monitors the consequences of our own actions for online behavioral adaptation [33]. Indeed, the dACC is a pivotal region that receives numerous inputs from cognitive [34-36] and motivational [36] sources and projects in turn to premotor and motor structures [34]. In this view, both positive and negative feedback would activate the dACC, to reinforce or correct previous behavior. Indeed, in some fMRI studies in humans, the ACC was shown to be activated more strongly by negative feedback [10,11] while in others ACC is activated to a similar extent by positive and feedback [13] or even more strongly by positive feedback [37].

Not far from the dACC, feedback stimuli also activated the pre-SMA. However, pre-SMA sites had stronger responses to negative feedback which is consistent with several fMRI findings [11,38]. The pre-SMA responses can be interpreted in multiple ways, since the pre-SMA has been associated with several cognitive systems mediating attention [39], motor planning [40] and time estimation [41]. In the present experiment, one should take into consideration the fact that the task involves the production of a stereotyped motor pattern, defined by precise timing demands. The Pre-SMA is known to be a high-level hierarchical motor cortical area associated with volitional control of motor behavior [42]. But more specifically, this region is involved in planning sequences of movements, and for instance, pre-SMA neurons are recruited when monkeys update motor plans for subsequent temporally ordered movements [43]. This suggests that in the present task, pre-SMA responses to feedback might participate in reshaping the precise motor pattern that has been produced for successful task completion [44]. However, an important aspect of the task was that quantitative information about performance, that is the precise timing between button presses, came only 3s after the initial feedback. Therefore, feedback stimuli only informed participants of the overall quality of their performance, but did not provide the information necessary to update the motor plan. However, the participants might have inferred some information about the precision of their performance from the memory of the motor pattern just produced. Based on properties of pre-SMA neurons, and since this region is likely involved in the generation of this motor pattern and in time estimation processes, we suggest that pre-SMA responses to feedback might be involved in this recall process. Based on the timing of GBRs, the recall would begin early, that is in the 500 ms following feedback.

### **DLPFC responses**

Feedback also elicited responses in the DLPFC, which were stronger for negative feedback. This effect has been seldom reported in humans (but see [38]). Neuroimaging studies have associated the DLPFC with related processes such as error monitoring [45] or rule switching [46], but direct evidence of DLPFC activation during performance monitoring was lacking. In contrast, DLPFC responses to feedback have already been reported in monkeys : in animals learning ar-

bitrary action-outcome contingencies, Matsumoto et al. (2007) have found neurons responding to feedback in the lateral PFC [20]. However, cells did not differentiate positive and negative feedbacks. This led the authors to suggest that DLPFC neurons participate in directing attention towards the feedback stimulus. This interpretation does not conflict with our observation that negative feedback produced the strongest responses because one might expect negative feedback to trigger a stronger attentional reaction than positive feedback for the given paradigm. In theory, positive feedback do not call for a change in behavior and are not associated with a direct substantial reward. Alternatively, some models have proposed that the DLPFC neurons participate in correcting inefficient behavior, after errors have been detected by the dACC [47,48]. However, our data contradict the prediction that the DLPFC is activated after the dACC, at least this is not the case for high frequency activity modulations. In patient P3, responses to feedback were observed in both regions, and the peak latency in the dACC was later (500ms, w'3) than in the DLPFC (300ms, w'10). Furthermore, in our task, feedback stimuli did not provide the quantitative information necessary to correct motor plan, as discussed in relation to pre-SMA activations. Therefore, early DLPFC responses are unlikely to play a role in correcting behavior. Rather, our interpretation is that DLPFC responses are part of an attentional response, as proposed by Matsumoto et al. [20].

### **Orbito-frontal Cortex responses**

Robust responses to feedback were observed in the OFC with a functional dissociation along a medial-lateral axis. Medial sites, between the gyrus rectus and lateral orbital sulcus had stronger responses to positive feedback (Talairach coordinates :  $25 < x < 32$ ). Sites more lateral than the lateral orbital sulcus had stronger responses to negative feedback ( $x > 40$ ). Our results provide a direct confirmation that medial OFC is preferentially activated by rewarding stimuli, and the lateral OFC by punishing stimuli [49]. This dissociation was exemplified in one participant (P3) with recordings from both medial and lateral parts of the OFC showing opposite responses (sites e'8 and e'12 shown in Figure 8). More generally, our observations are in line with a large body of evidence, both in monkeys and humans, that the OFC is a key structure for estimating the reward value of external stimuli [50], and using value information to guide behavior [21]. This had been initially established in animals for concrete rewards, such as food or juice, our study indicates that those response properties extend to abstract feedback.

### **Insular responses**

In complement to frontal activations, feedback stimuli produced strong responses in the anterior insula, at rather short latencies before 700 ms. The most likely interpretation is that this region participates in the emotional reaction to feedback. In this sense, our results would suggest that the reaction, in the context of the particular task used here, is stronger for negative feedback. The anterior agranular insula is part of a system underlying emotional processes. More specifically, it is involved in visceromotor, i.e. autonomic [51] as well as in visceral sen-



sory functions, underlying interoceptive awareness [22] which is closely related to emotional reactions. Our interpretation is in line with a recent proposal that anterior insula might be involved in error awareness [52]. As suggested by Klein [52], the response of the insula after negative feedback may be attributed to an enhanced awareness of the autonomic reaction to the error, or to the higher autonomic response itself, favouring error awareness.

### **Transient deactivations in the ventral medial prefrontal cortex**

In sharp contrast with the activations just described, we observed in restricted parts of the medial frontal cortex a rare phenomenon referred to as negative GBRs, or gamma-band suppressions (GBS). Those suppressions were characterized by a transient energy decrease in the gamma band after feedback stimuli. The phenomenon was observed in medial sites anterior to the pre-SMA and in most medial sites (gyrus rectus) of the OFC. The physiological meaning of GBS is not precisely known. The most obvious interpretation is that they correspond to local neural desynchronization and the interruption of local ongoing neural communication in order to attend specific demands of the cognitive task at hand. GBS have already been found during reading tasks in the Ventral Lateral Prefrontal Cortex (VLPFC) and were modulated by attention [28]. Here, the spatial origin is different and, interestingly, it matches with a subportion of the so-called 'default mode network'. The default mode network is a common and reproducible network of brain areas less active during cognitive tasks than during rest, irrespective of the task [53]. This network has been identified with fMRI and PET and includes the ventromedial prefrontal cortex (V-MPFC), perhaps extending into the anterior cingulate cortex, the posterior cingulate/precuneus/retrosplenial cortex and the left and right lateral parietal cortices in the region of the angular gyri [54]. Based on recent evidence that gamma-band activity and BOLD signals appear to be strongly related (see above), we suggest that GBS correspond to the deactivations found in neuroimaging studies. If this is the case, our observations would be the first direct evidence of reduced neural activity in the default network during a cognitive task. The temporal resolution of iEEG reveals that neural gamma-range deactivations in the V-MPFC have a stereotyped time course, with a peak around 500 ms and a duration below 1000 ms.

Several recent studies have implicated the anteriomedial cortex in tasks requiring self-referencing and monitoring [55,56]. Accordingly, deactivation of this region has been interpreted as a temporary suppression of self-related activity during demanding tasks oriented towards external stimuli. Consequently, one might predict that high levels of activity in these brain regions during task performance should yield increased errors, a prediction that has been confirmed recently [57]. In this view, deactivation of the V-MPFC would correspond to an attentional shift from the internal to the external world. This might explain the GBS observed in this region, since feedback stimuli should momentarily attract attention away from internal processes.

In summary, our study provides a detailed picture of the neural dynamics of the brain responses to success and failure in humans. Our observations are mostly consistent with single-

unit studies in monkeys and provide a sound basis, using direct neural recordings in humans, to extend and suggest novel interpretation of fMRI results. Taken together, this paper reveals that feedback on one's performance are processed by a large-scale network of distributed gamma-range activations involving frontal and anterior insular regions. We also demonstrate that, far from being functionally homogeneous, this dynamics of the network are differentially tuned : different regions of this network have distinct timing of activation, and different sensitivity to the valence of feedback. The Pre-SMA, DLPFC, lateral OFC and anterior insula are more particularly tuned to negative feedback processing while medial OFC and dACC activate more strongly for positive feedback.

Taken together, the results reported here provide novel insights into the intricate neural dynamics at play when our brain is faced with a feedback on our performance. The temporal and anatomical dissociation between the patterns of frontal and insular activations following positive and negative feedback revealed here and the notable role of high gamma activity therein pave the way for a realm of new questions and challenging studies in the quest to decode the neural basis of performance monitoring in humans. Finally, a better understanding of the central mechanism mediating feedback processing is bound to have direct implications on our knowledge of various cognitive processes such as adaptive behavior, learning and skill acquisition and ultimately of ways to improve them.

## ***MATERIALS AND METHODS***

### **Participants**

Nine subjects (6 female and 3 male, aged 19-56 yrs, mean=36 yrs) participated in this study. They all suffered from drug-resistant partial epilepsy and were candidates for surgery. They had normal or corrected to normal vision and were not colorblind. Because the location of the epileptic focus could not be identified using noninvasive methods, the patients underwent intracerebral EEG recordings by means of stereotactically implanted multilead depth electrodes (SEEG) (for a complete description of the rationale of electrode implantation, see [58]). The selection of the sites to implant were made entirely for clinical purposes with no reference to the present experimental protocol. Patients who took part in this study were selected because their implantation included various regions of the frontal lobe or insular cortex. The activated sites reported in the results paragraph were always outside of the seizure onset zone of the patients and any electrode sites with putatively pathological traces were excluded from this study. The patients performed the task 2 days after the implantation of the electrodes. In agreement with French regulations relative to invasive investigations with a direct individual benefit, patients were fully informed about electrode implantation, stereotactic EEG (SEEG) and evoked potential recordings, and cortical stimulation procedures used to localize the epileptogenic and eloquent cortical areas and gave their informed consent.

## **Electrode implantation and co-registration**

The electrodes used consisted of one-dimensional arrays implanted orthogonal to the inter-hemispheric plane using the Talairach's stereotactic grid. Brain activity was recorded in 5 to 15 contact sites along each electrode. Spacing between consecutive sites was 3.5 mm (center-to-center), which correspond to the estimated spatial resolution of the recordings [29]. The electrodes were left chronically in place for up to 15 days. The electrode positions were reconstructed onto individual MRI through the superposition of the CT-scan images showing the electrodes, the angiography and the patient's structural MRI slices (using the software Activis package, Lyon, France). The accuracy of this registration procedure can be checked in patients who undergo an additional MRI acquisition after electrode explantation : the electrodes tracks leave visible traces in the MR slices that can be used to check the precision of the reconstruction procedure, which was on the order of 2 mm.

To compare electrodes position and summarize brain activations across patients, electrode coordinates were also converted from the individual Talairach space to the normalized Talairach space [59]. Coordinates provided in this study are in the normalized Talairach space. In addition, those coordinates were further converted into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard brain space for visualization purpose onto 3D renderings of the single-subject MNI brain. Cortical surface segmentations were performed with the BrainVisa package (CEA, France).

## **Spatial sampling**

Across the 9 patients, we recorded from a total of 59 one-dimensional depth electrodes in the frontal and insular cortex (see Figure 2 showing all recording sites in the frontal lobes). The total number of recording contacts was 917, distributed in both gray and white matter. For clarity, sites found active in the present paradigm were grouped into distinct anatomical clusters (see table 1 and 2 for a list of those clusters). Because of the inter-individual anatomical variability, the cluster definition was not based on proximity in the Talairach space. Rather, sites were pooled into the same cluster if they belonged to the same anatomical structure, defined on the individual MRI by anatomical (gyri and sulci) or functional landmarks well established in the literature (e.g. the distinction between SMA and pre-SMA [25]).

## **Experiment**

All participants performed two distinct tasks on the same day. The main experiment consisted of a time-estimation task involving performance monitoring (PM) via visual feedback. This experiment was preceded by a simple visual oddball task which was used as a control condition (CT).

*Performance Monitoring (PM) task* : We implemented a paradigm very similar to the one used by Miltner et al. [5] in a seminal EEG study reporting feedback-related potentials. Participants

played a classic time-estimation game in which the aim was to press twice on a button with an interval of exactly one second (see Figure 1). Each trial started with the presentation of a white fixation cross in the center of a black screen. After 500 ms, the colour of the cross switched to blue to instruct the participant to play (GO signal). When ready, the participant would press the same joystick button twice to produce a one second interval. The performance for this trial was defined as the absolute difference between the actual duration of that interval and the target duration (1000 ms). Three seconds after the second button press, the central fixation cross was replaced with a small square (FEEDBACK signal) the color of which indicated "success" or "failure". A green square indicated that the performance was below the tolerated margin of error (positive feedback) while a red square indicated that the performance was above the margin (negative feedback). Three seconds after the feedback signal, the actual quantitative performance was displayed (e.g. '-236 ms') for one second to allow behavioral adjustment in the next trial. Finally, each trial ended with a one second display of the overall score obtained by the participant, starting at 0 at the beginning of a block, the score increased by steps of 1 or 2 with each successful trial, depending on performance (see paragraph below). The challenge was to reach a total score of 14 in as few trials as possible, at which point the block ended. Each block was ended after a maximum of 20 trials even if the score of 14 had not been reached. According to the patients' verbal reports, using reduction of the duration of the experiment as a reward for good performance proved to be an efficient way of motivating them.

One critical parameter of the task was the margin of error tolerated in each trial. Because we intended to compare neural responses to positive and negative feedback, we designed the experiment to balance the number of wins and losses. For this purpose, the margin was adjusted to performance on a trial-to-trial basis. Margin was initially set to 200 ms, which meant that any interval between 800 ms and 1200 ms was evaluated as "correct". The tolerated margin for each new trial was continuously adapted to the performance in all previous trials since the beginning of the experiment : if  $e_i$  is the error at trial  $i$  (interval between button the two presses minus 1000 ms), then the margin was the standard deviation of all previous  $e_i$  values. A successful trial was then defined by an error less than the standard deviation of all previous trials (score increased by 1). To further increase motivation, the participants were rewarded with an additional point if their error was less than half the tolerated margin (the score increased by 2). Each participant performed a total of 16 blocks (yielding between 172 and 213 trials) and was told that the aim was to finish the experiment by reaching the target score (14 points) as quickly as possible and that the accuracy of his performance would be rewarded by an increase of the score. The total duration of the experiment varied with participant's performance and ranged between 1 and 1,5 hours.

*Visual Oddball Task as a control condition (CT)* : Since the PM task was designed to contrast neural responses to positive (green square) and negative (red square) feedback, one potential source of concern was that the red and green stimuli may produce different neural responses solely

because of their color difference. The CT task was designed to rule out this possibility by evaluating the response to these simple stimuli when presented in a neutral context with no information about performance.

The CT task was a simple visual oddball. Participants had to press a button in response to blue squares (20% trials) and ignore red (40%) and green (40%) squares. The stimuli used were identical to the ones used for feedback in the PM task which was performed later. Both targets and distractors were presented for one second with a random stimulus onset-asynchrony of 2 s on average (between 1800 and 2200 ms). There was a total of 80 red squares, 80 green squares and 40 blue squares, in random order. The CT paradigm was performed first, followed after a short rest period by the PM paradigm.

In both PM and CT task, participants responded by pressing a joystick button with their right index finger. The experimental procedure took place in patient's hospital room. Stimuli were presented to the participants on a 17" computer screen at a 56 cm viewing distance using the stimulus software Presentation (Neurobehavioral Systems). Square stimuli subtended a horizontal and vertical angle of approximately 4°.

### **Recordings and data analysis**

Intracerebral recordings were conducted using an audio-video-EEG monitoring system (Micro-med, Treviso, Italy), which allowed for simultaneous acquisition of data from up to 128 depth-EEG channels sampled at 512 Hz [0.1-200 Hz bandwidth] during the experimental paradigm. All signals were re-referenced to their nearest neighbour on the same electrode, 3.5 millimeters away before analysis (bipolar montage). Recording sites showing epileptiform activities were excluded from the analysis, and among the remaining sites, bipolar data were systematically inspected, and any trial showing epileptic spikes in any of those traces was discarded. All signals analyzed in this study were recorded from sites far from the a posteriori revealed seizure focus.

#### *Time-frequency analysis*

We analyzed the acquired data in Time-Frequency (TF) domain in order to address three specific questions : First, are there any feedback-induced neural power modulations compared to a pre-stimulus baseline period ? Second, are such activations (if any exist) distinguishable from responses elicited by the mere presentation of the same stimuli in the control condition (irrespective of feedback context) ? Third, are the putative neural responses revealed by the above differentially modulated by the valence of the feedback (positive vs. negative) ?

For each stimulus category ("positive" or "correct" versus "negative" or "error"), the data were segmented into windows extending from 3000 ms before stimulus onset, to 3000 ms after stimulus onset. Next, individual data segments were transformed into TF power representations, following our routine procedure [60] : for each single trial, bipolar derivations computed between adjacent electrode contacts were analyzed in the time-frequency (TF) domain by

convolution with complex Gaussian Morlet's wavelet [61] thus providing a TF power map  $P(t, f) = |w(t, f) \cdot s(t)|^2$ , where  $w(t, f)$  was for each time  $t$  and frequency  $f$  a complex Morlet's wavelet  $w(t, f) = A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \cdot \exp(2i\pi ft)$ , with  $A = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2}$ ,  $\sigma_t = 1/(2\pi\sigma_f)$  and  $\sigma_f$  a function of the frequency  $f$ :  $\sigma_f = f/7$ .

The result of this procedure is a TF map for each recording site and for each epoch presenting the signal power as a function of time (from -3000 ms to 3000 ms relative to stimulus onset) and frequency (from 1 Hz to 150 Hz). See Figure 3 for an overview of the time-frequency analysis. Additionally, to determine whether oscillatory responses were phase-locked to the stimulus, we computed time-frequency maps of the phase-locking factor [61] and compared the values obtained after the stimulation with the values during the baseline.

The effect of the stimulus on TF power can then be evaluated at each frequency by comparing statistically pre and post-stimulus power values. This comparison was done with Wilcoxon non-parametric tests that compared across epochs, the total power in a given time-frequency tile, with that of a tile of similar frequency extent, but covering a [-500 : 0 ms] prestimulus baseline period. For each recording site, we performed 2280 Wilcoxon tests to cover a set of [100 ms x 4 Hz] time-frequency tiles covering a [-3000 : 3000 ms] x [1 : 150 Hz] TF domain. Statistical threshold was set to  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons across tiles and recording sites with the False Discovery Rate method [62]. This procedure was used to identify sites with significant feedback-related power changes in the PM task and with no significant response to the same stimuli in the CT task. In such sites, characterized by responses related and specific to feedback, TF power was compared between positive and negative feedback. This comparison was done on the power measured in a global TF domain covering the response to feedback stimuli, as identified by the Wilcoxon comparison with baseline. For each type of feedback, and for each site, the time-frequency extent of the response could be defined as the collection of all contiguous TF tiles with significantly higher or lower power than baseline. The TF domain used for this comparison was the smallest TF domain that covers the TF response to both positive and negative feedback. The statistical test used a Mann-Whitney U test to compare across epochs the average power value measured in that TF domain between positive and negative feedbacks. Note that  $p$ -values were corrected for multiple comparisons with the Bonferroni method.

### *ERP analysis*

Event-related potentials were measured by averaging data segments across epochs in the time domain. Comparison between ERPs to positive and negative feedback were done with a non-parametric Mann-Whitney U test on consecutive 20 ms overlapping windows (1 ms step). All EEG signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed in the INSERM U821 laboratory and with custom MATLAB code.

## REFERENCES

1. Alexander MP, Stuss DT, Picton T, Shallice T, Gillingham S (2007) Regional frontal injuries cause distinct impairments in cognitive control. *Neurology* 68 : 1515-1523.
2. Nachev P (2006) Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr Opin Neurol* 19 : 586-592.
3. Carey CL, Woods SP, Damon J, Halabi C, Dean D, et al. (2008) Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46 : 1081-1087.
4. Polli FE, Barton JJ, Thakkar KN, Greve DN, Goff DC, et al. (2008) Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain* 131 : 971-986.
5. Miltner WHR, Braun CH, Coles MGH (1997) Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task : evidence for a 'generic' neural system for error detection. *J Cogn Neurosci* 9 : 788-798.
6. Gehring WJ, Willoughby AR (2002) The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295 : 2279-2282.
7. Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C (2003) Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychol Sci* 14 : 47-53.
8. Ruchow M, Grothe J, Spitzer M, Kiefer M (2002) Human anterior cingulate cortex is activated by negative feedback : evidence from event-related potentials in a guessing task. *Neurosci Lett* 325 : 203-206.
9. Muller SV, Moller J, Rodriguez-Fornells A, Munte TF (2005) Brain potentials related to self-generated and external information used for performance monitoring. *Clin Neurophysiol* 116 : 63-74.
10. Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars RB, et al. (2004) Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci* 7 : 497-498.
11. Ullsperger M, von Cramon DY (2003) Error monitoring using external feedback : specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 23 : 4308-4314.
12. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW (2002) Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22 : 4563-4567.
13. Nieuwenhuis S, Slagter HA, von Geusau NJ, Heslenfeld DJ, Holroyd CB (2005) Knowing good from bad : differential activation of human cortical areas by positive and negative outcomes. *Eur J Neurosci* 21 : 3161-3168.
14. van Veen V, Holroyd CB, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2004) Errors without conflict : implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn* 56 :

267-276.

15. Brazdil M, Roman R, Falkenstein M, Daniel P, Jurak P, et al. (2002) Error processing—evidence from intracerebral ERP recordings. *Exp Brain Res* 146 : 460-466.
16. Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E (2005) Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *J Neurosci* 25 : 604-613.
17. Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Escola L, Burbaud P (2007) Impact of commitment on performance evaluation in the rostral cingulate motor area. *J Neurosci* 27 : 7482-7489.
18. Quilodran R, Rothe M, Procyk E (2008) Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron* 57 : 314-325.
19. Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302 : 120-122.
20. Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, Tanaka K (2007) Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci* 10 : 647-656.
21. Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30 : 31-56.
22. Critchley HD (2005) Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 493 : 154-166.
23. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4 : 95-102.
24. Lachaux JP, Fonlupt P, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, et al. (2007) Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal : new insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Mapp* 28 : 1368-1375.
25. Picard N, Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall : a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6 : 342-353.
26. Jacobs J, Kahana MJ, Ekstrom AD, Fried I (2007) Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *J Neurosci* 27 : 3839-3844.
27. Nir Y, Fisch L, Mukamel R, Gelbard-Sagiv H, Arieli A, et al. (2007) Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Curr Biol* 17 : 1275-1285.
28. Lachaux JP, Jung J, Mainy N, Dreher JC, Bertrand O, et al. (2008) Silence is golden : transient neural deactivation in the prefrontal cortex during attentive reading. *Cereb Cortex* 18 : 443-450.
29. Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P (2003) Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris* 97 : 613-628.
30. Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, Hasson U, Fried I, et al. (2005) Coupling between neuronal firing, field potentials, and FMRI in human auditory cortex. *Science* 309 : 951-954.
31. Logothetis NK, Wandell BA (2004) Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66 : 735-769.
32. Nieuwenhuis S, Holroyd CB, Mol N, Coles MG (2004) Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex : origins and functional significance. *Neurosci Biobehav*



Rev 28 : 441-448.

33. Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8 : 410-417.
34. Dum RP, Strick PL (2002) Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77 : 677-682.
35. Lu MT, Preston JB, Strick PL (1994) Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol* 341 : 375-392.
36. Morecraft RJ, Van Hoesen GW (1998) Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *Brain Res Bull* 45 : 209-232.
37. Marco-Pallares J, Muller SV, Munte TF (2007) Learning by doing : an fMRI study of feedback-related brain activations. *Neuroreport* 18 : 1423-1426.
38. Zanolie K, Van Leijenhorst L, Rombouts SA, Crone EA (2008) Separable neural mechanisms contribute to feedback processing in a rule-learning task. *Neuropsychologia* 46 : 117-126.
39. Hon N, Epstein RA, Owen AM, Duncan J (2006) Frontoparietal activity with minimal decision and control. *J Neurosci* 26 : 9805-9809.
40. Akkal D, Bioulac B, Audin J, Burbaud P (2002) Comparison of neuronal activity in the rostral supplementary and cingulate motor areas during a task with cognitive and motor demands. *Eur J Neurosci* 15 : 887-904.
41. Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F (2004) Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science* 303 : 1506-1508.
42. Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123 ( Pt 6) : 1216-1228.
43. Shima K, Mushiake H, Saito N, Tanji J (1996) Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 8694-8698.
44. Isoda M, Hikosaka O (2007) Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci* 10 : 240-248.
45. Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, et al. (2005) Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci* 25 : 11730-11737.
46. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A (2001) Wisconsin Card Sorting revisited : distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21 : 7733-7741.
47. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004) Conflict monitoring and anterior cingulate cortex : an update. *Trends Cogn Sci* 8 : 539-546.
48. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, et al. (2004) Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303 : 1023-1026.
49. Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex : linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6 : 691-702.

50. Rolls ET (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55 : 11-29.
51. Verberne AJ, Owens NC (1998) Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 54 : 149-168.
52. Klein TA, Endrass T, Kathmann N, Neumann J, von Cramon DY, et al. (2007) Neural correlates of error awareness. *Neuroimage* 34 : 1774-1781.
53. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, et al. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 676-682.
54. Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37 : 1083-1090 ; discussion 1097-1089.
55. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 4259-4264.
56. Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, et al. (2002) Neural correlates of self-reflection. *Brain* 125 : 1808-1814.
57. Li CS, Yan P, Bergquist KL, Sinha R (2007) Greater activation of the "default" brain regions predicts stop signal errors. *Neuroimage* 38 : 640-648.
58. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguiere F (2000) The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 48 : 614-623.
59. Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. : Thieme.
60. Jung J, Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Bertrand O, et al. (2006) Functional significance of olfactory-induced oscillations in the human amygdala. *Cereb Cortex* 16 : 1-8.
61. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Permier J (1997) Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17 : 722-734.
62. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15 : 870-878.

## **FIGURE AND TABLE LEGENDS**

Figure 1

### **Performance monitoring (PM) paradigm.**

Each trial started with the presentation of a white central fixation cross at the centre of a black screen. The cross turned blue 500 ms later (GO signal) instructing the participants to generate a one second duration via two consecutive joystick button presses. A colored square was displayed as feedback on performance 3000 ms after the second button press. The square was either green (correct / positive feedback) or red (error / negative feedback) and remained visible for 3000 ms. This qualitative feedback was then followed by a quantitative feedback (millisecond estimation error, eg. "-86 ms") presented for 1000 ms and followed by an overall score update. Task difficulty was adapted on-line in order to balance the number of positive and negative feedback stimuli. (see methods)

Figure 2

### **Anatomical locations of all electrodes across the nine patients.**

The 3D brain plot displays the entry points of all the depth electrodes implanted in both hemispheres on a reconstruction of the medial (A) and lateral surface (B) of the left hemisphere of the standard MNI-single subject MRI template. Right and left hemisphere electrodes were pooled and plotted on the left hemisphere. Note that electrodes are orthogonal to the sagittal plane and extend from lateral through to medial structures with multiple electrode contacts every 3.5 mm.

Figure 3

### **Time-Frequency Representations.**

The statistical procedure included several sequential steps for each site for both negative and positive feedback : (A) detection of sites generating gamma band responses using a statistical TF map (Wilcoxon non-parametric test) for each bipolar derivation, (B) thresholding of those responses by the False Discovery Rate (FDR) method to control for the multiple comparisons (C) determination of a TF Region of Interest (TFROI) representing the smallest TF domain that covers the TF response induced by performance feedback and statistical comparison between the power of the gamma band responses in the two conditions based on the TFROI (Kruskal-Wallis non-parametric test). (D) The profile for gamma power modulation by positive (grey line) and negative feedback (black line) were obtained by averaging in the TF maps in the [50 150 Hz] band for the correct and error feedback. Time 0 ms is the onset of visual feedback on these curves. For some clusters (pre-SMA and ACC, respectively in Figures 5 and 6), a representative example of feedback-related GBRs is shown with a full-range TF map, displaying the emergence of gamma oscillations relative to the [-500 0 ms] baseline for the two conditions.

Figure 4

**Overview of the dynamics of the high frequency responses induced by feedback stimuli.**

Six anatomical clusters exhibit significant GBRs in response to feedback stimuli. For each cluster, statistically significant responses in the [50-150 Hz] band, thresholded by the FDR procedure, were averaged across patients and the average response is presented for "error" (i.e. negative feedback, black line) and "correct" (i.e. positive feedback, grey line) Time 0 is the onset of visual feedback.

Figure 5

**Gamma-band responses observed in the pre-supplementary area (pre-SMA) in the PM task.**

(A) The anatomical picture shows the locations of the corresponding sites reconstructed for display purposes on the MNI single-subject MRI. The time course of GBRs (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. (B) A representative example of GBRs for one site (P3 q'2) is shown on the left with TF maps for positive (upper map) and negative feedback (lower map).

Figure 6

**Gamma-band responses observed in the anterior cingulate gyrus (ACC) in the PM task.**

(A) The anatomical locations of the electrode sites in ACC for two participants is reconstructed on the MNI single-subject 3D MRI reconstruction. The time course of GBRs (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. (B) A representative example of GBRs for one site (P3 w3) is shown with TF maps for positive (upper map) and negative feedback (lower map).

Figure 7

**Gamma-band responses observed in the dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) in the PM task.**

The anatomical locations of the electrode sites in DLPFC for three participants displayed on the standard MNI single-subject 3D MRI reconstruction. The time course of GBRs (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star.

Figure 8

**Gamma-band responses observed in the orbito-frontal cortex (OFC) in the PM task.**

The anatomical locations of the electrode sites in OFC for six participants is displayed on the standard MNI single-subject 3D MRI reconstruction. (A) For the four sites in the medial OFC, GBRs were stronger for positive feedback than negative feedback. The time course of GBRs (50-

150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. (B) By contrast, for the two sites in the lateral OFC, GBRs were stronger for negative feedback than positive feedback. The time course of GBRs (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. Note that for a particular patient, a stringent dissociation between lateral and medial OFC responses was found (medial P3 e'8 and lateral P3 e'12) and the anatomical locations of those two sites are displayed on the patient's MRI.

Figure 9

**Gamma-band responses in the insula in response to feedback on performance.**

In 6 sites across 4 patients, feedback stimuli induced GBRs. The anatomical pictures show the locations of the corresponding sites reconstructed on individual subject MRIs. The time course of GBRs (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. For four sites in the anterior insula, GBRs were stronger for negative feedback than positive feedback. For one site in the inferior insula, GBRs were stronger for positive feedback than for negative feedback. One posterior insular site showed GBRs that were stronger for negative feedback than positive feedback.

Figure 10

**Gamma-band suppressions observed in the medial prefrontal cortex in the PM task.**

For 8 sites, feedback stimuli induced transient gamma-band suppressions in the medial prefrontal cortex. The anatomical locations of the electrode sites in frontal cortex of eight sites displayed on the standard MNI single-subject 3D MRI reconstruction. The time course of gamma band suppressions (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed for those eight sites and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star

Figure 11

**Gamma-band suppressions observed in the gyrus rectus of the OFC in the PM task.**

For 4 sites, feedback stimuli induced transient gamma-band suppressions in the gyrus rectus. The anatomical locations of the electrode sites in frontal cortex is displayed on the standard MNI single-subject 3D MRI reconstruction. The time course of gamma band suppressions (50-150 Hz) for the two types of feedback is displayed for those 4 sites and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star.

Figure 12

**Event-related potentials (ERPs) in the dorsal Anterior Cingulate Gyrus.**

The anatomical locations of 6 electrode sites in dorsal anterior cingulate gyrus for which ERPs were found in response to feedback stimuli is displayed on the standard MNI single-subject 3D MRI reconstruction. ERPs for the two types of feedback are displayed and segments with statistically significant differences between positive and negative feedback are indicated by a straight line with star. In 3 of the 6 sites, ERP amplitude was stronger for negative feedback (after 400 ms), while in one site, ERP amplitude was stronger for positive feedback (after 400 ms).

Table 1

**Overview of anatomical regions exhibiting significant GBRs induced by feedback stimuli.**

Feedback stimuli induced statistically significant GBRs clustered in a well-defined set of anatomical structures across patients. For each cluster, the total number of recording sites, the number and the percentage of sites with significant GBRs is provided. The number and percentage of sites with a feedback preference to negative, positive or non-specific for each cluster is given.

Table 2

**Talairach coordinates for the recording sites exhibiting different gamma band responses for positive and negative feedback.**

22 sites across the 9 patients (presented in Figures 5-9) exhibited gamma band responses that differed between positive and negative feedback. x, y, and z refer to the Talairach coordinates (not the MNI coordinates) of the sites in millimetres. The implanted hemisphere for each site is provided (L=Left, R=Right). These values were converted to MNI coordinates for display onto the MNI single subject MRI.

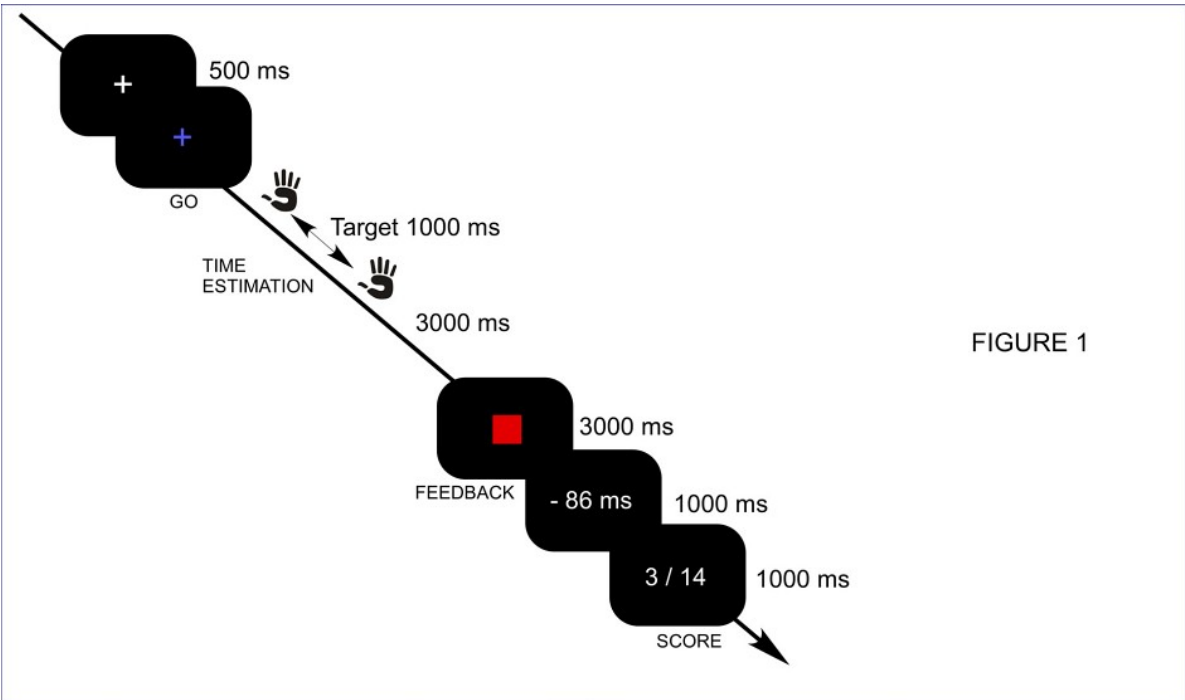


FIGURE 1

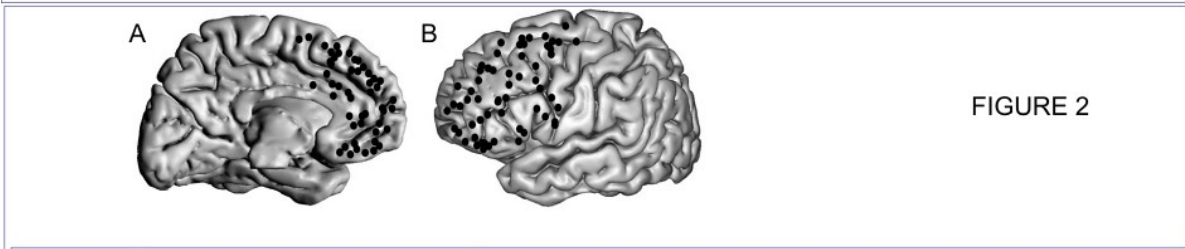


FIGURE 2

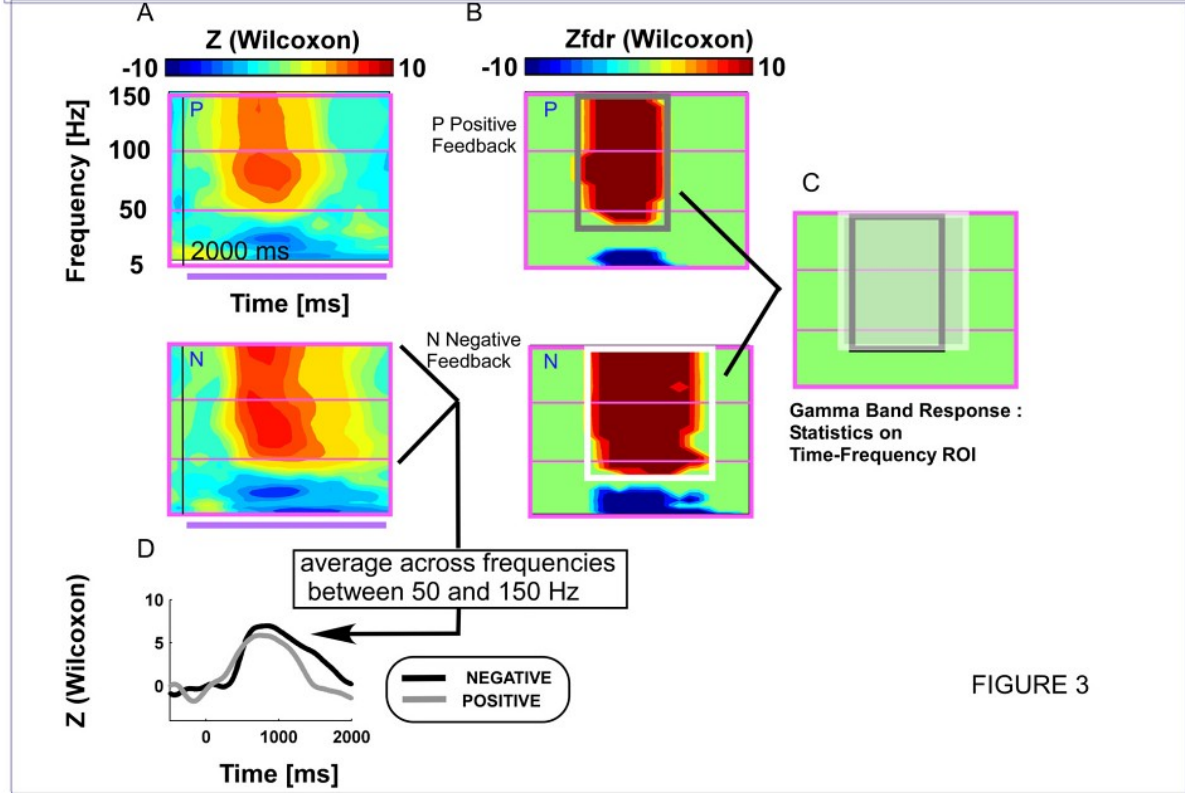


FIGURE 3

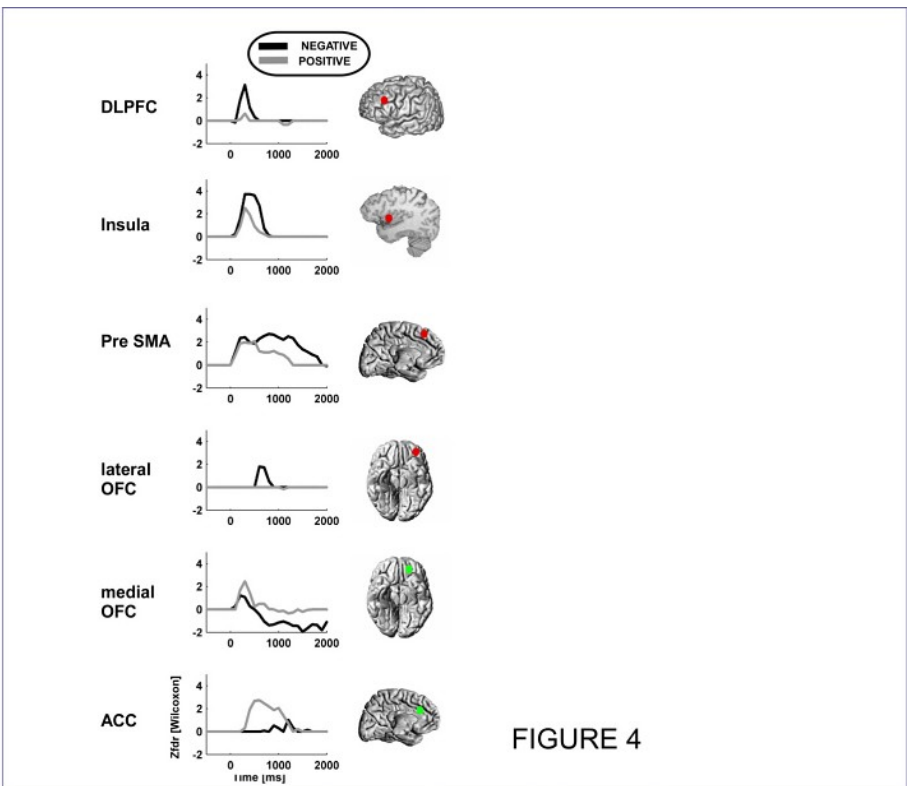


FIGURE 4

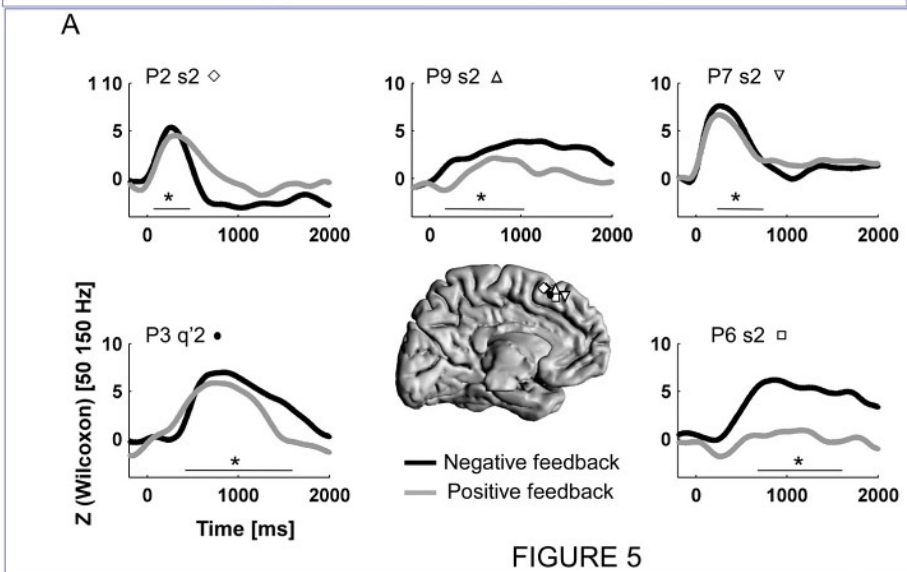


FIGURE 5

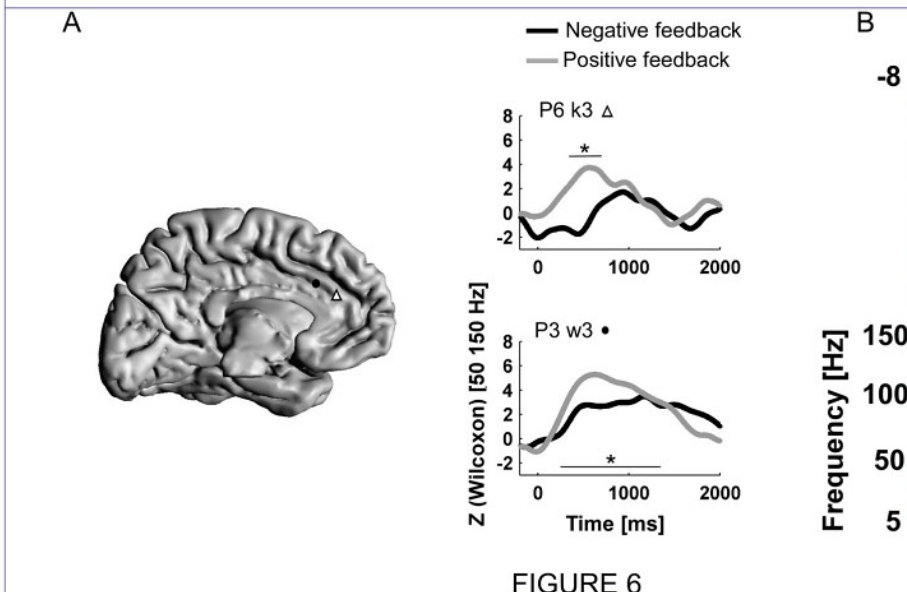


FIGURE 6



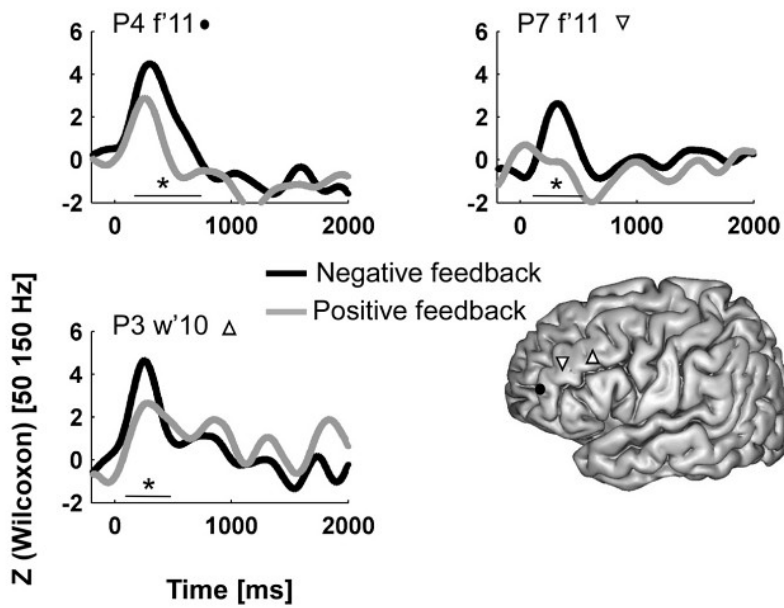


FIGURE 7

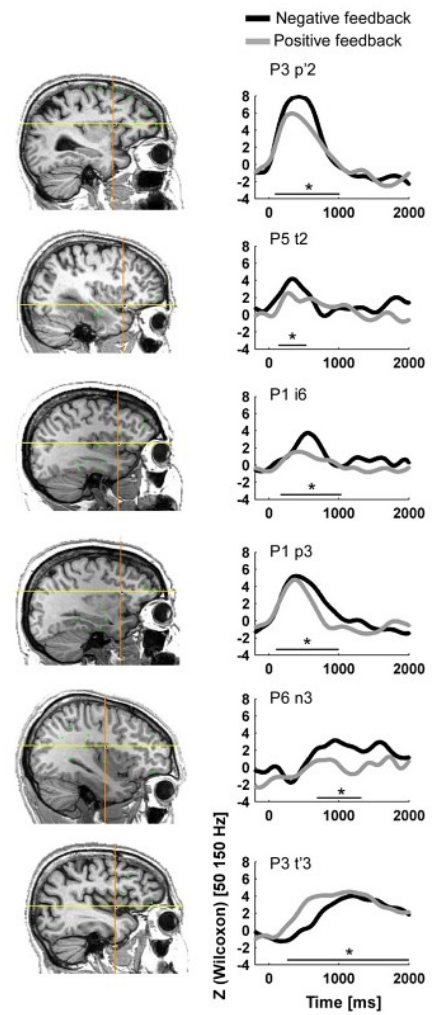


FIGURE 9

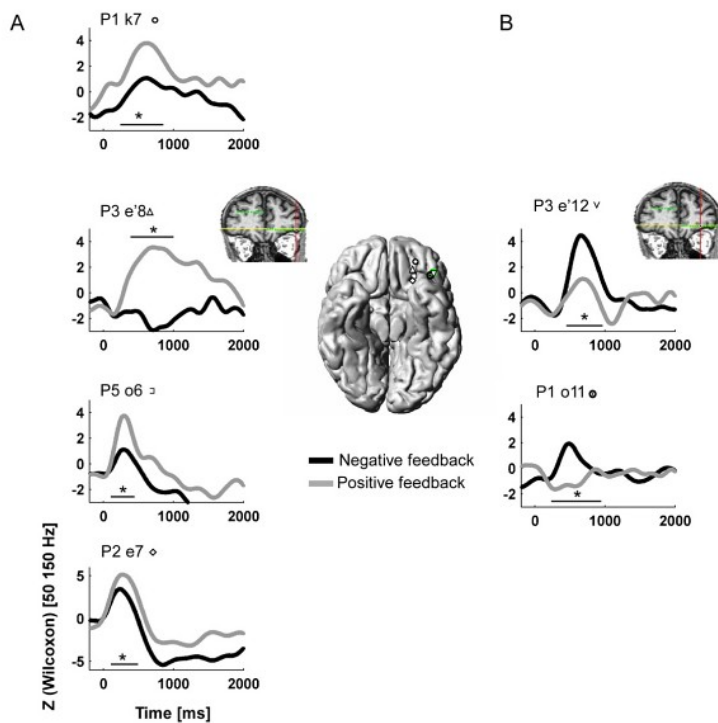


FIGURE 8

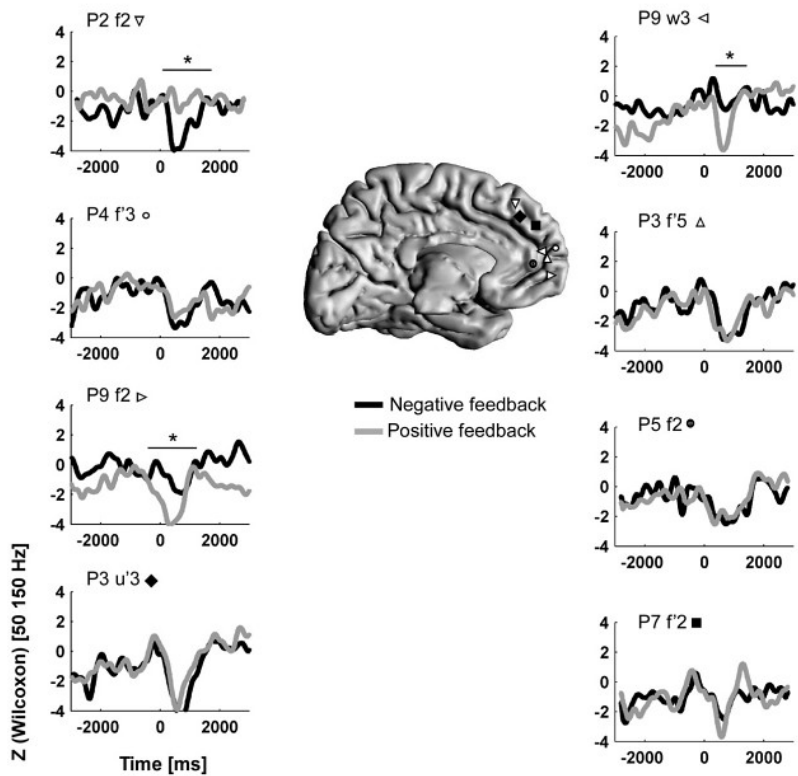


FIGURE 10

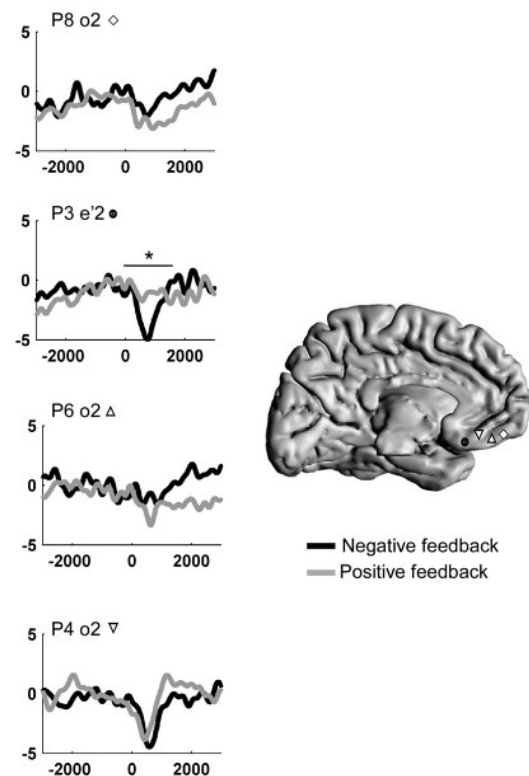


FIGURE 11

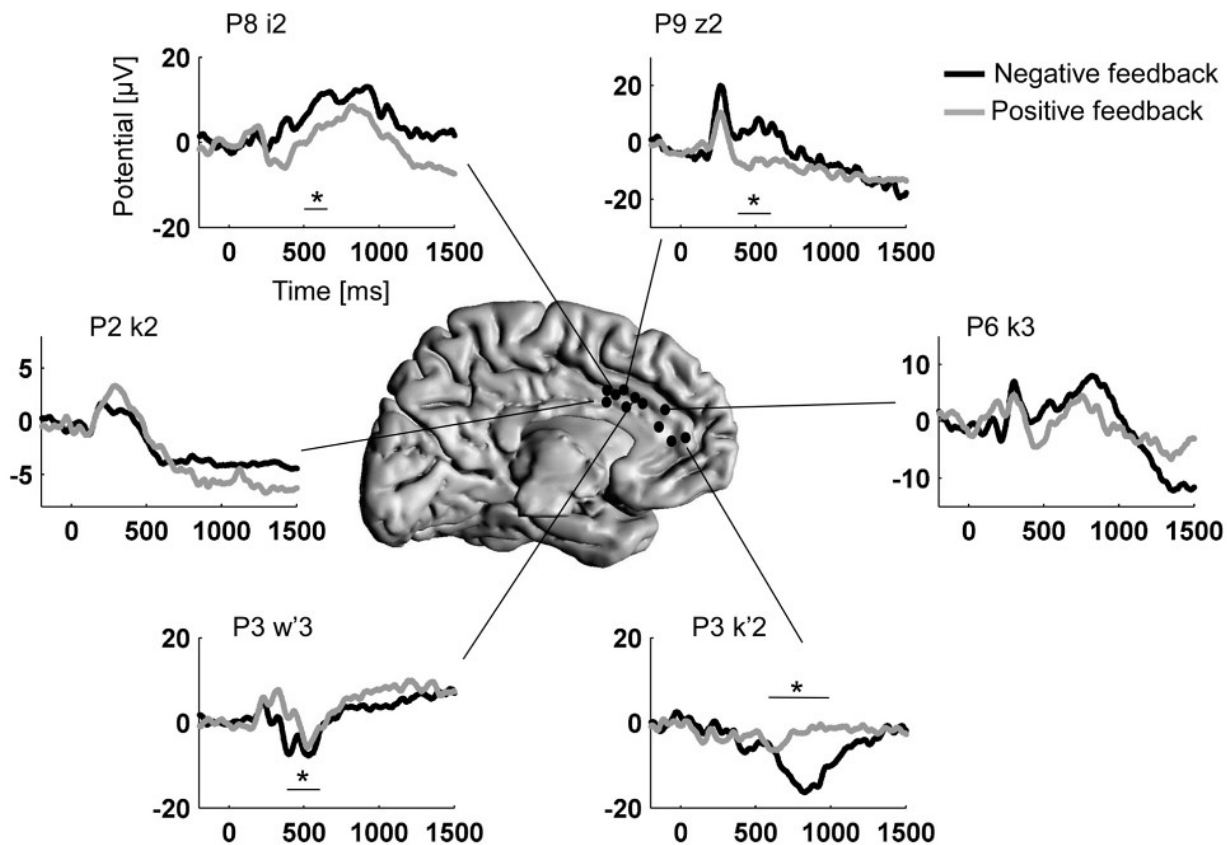


FIGURE 12

Anatomical Clusters	Pre-SMA	ACC	DLPFC	medial OFC	lateral OFC	Insula
N sites recorded	9	11	15	9	9	10
N significant GBRs (%sites)	5(55)	2(18)	4(27)	4(44)	2(22)	6(60)
N non specific GBRs (%sites)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)
N positive feedback (%sites)	0(0)	2(100)	0(0)	4(100)	0(0)	1(17)
N negative feedback (%sites)	5(100)	0(0)	3(75)	0(0)	2(100)	5(83)

TABLE I

Patient	Cluster	Electrode	x(mm)	y(mm)	z(mm)	side
	Pre-SMA					
P2		s2	7	2	52	R
P3		q'2	-9	1	57	L
P6		s2	8	2	52	R
P7		s2	6	10	50	R
P9		s2	11	4	50	R
	ACC					
P3		w'3	-11	17	32	L
P6		k3	8	32	25	R
	DLPFC					
P3		w'10	-37	17	32	L
P4		f'11	-37	58	13	L
P7		f'11	-44	32	31	L
	OFC					
P1		k7	26	54	7	R
P1		o11	40	40	-3	R
P2		e7	27	31	7	R
P3		e'8	-32	40	-7	L
P3		e'12	-42	40	-7	L
P5		o6	25	42	-11	R
	Insula					
P1		i6	34	10	1	R
P1		p3	30	16	15	R
P3		p'2	-33	6	16	L
P3		t'3	-40	-3	0	L
P5		t2	33	14	-7	R
P6		n3	54	-15	19	R

TABLE II

## **Chapitre 3**

# **Expérience 3 : Interactions entre processus émotionnels et évaluation de performance au sein du cortex orbito-frontal**

### 3.1 Résumé de l'étude

Ce case-report s'intéresse plus spécifiquement aux réponses du cortex orbito-frontal lors de la gestion de processus émotionnels et dans l'évaluation des conséquences des actions. Dans cette étude, nous avons eu l'opportunité rare d'enregistrer l'activité du cortex orbito-frontal d'une patiente dans deux tâches différentes, l'une évaluant le traitement des expressions faciales, et l'autre évaluant l'évaluation des conséquences des actions. La précision spatiale des enregistrements intracrâniens permet d'apporter des renseignements sur la spécialisation topographique fine au sein de cette région au cours de ces deux processus.

Nous ne détaillerons pas la tâche d'évaluation de performance (tâche PM) qui était identique à celle réalisée dans la seconde étude ; nous rappelons simplement que celle-ci nécessitait la réalisation d'une tâche motrice difficile (estimation de durée d'une seconde), systématiquement suivie par l'apparition d'un feedback visuel indiquant la justesse de cette estimation.

La tâche de détection des visages (tâche VD), comportait en fait deux conditions expérimentales, l'une implicite et l'autre explicite. Dans la condition de détection implicite, des visages exprimant une émotion (peur, joie, dégoût) ou un visage neutre étaient présentés dans une séquence aléatoire. La tâche consistait à détecter une cible rare, représentée par l'un de ces visages sur lequel était superposé un rond rouge central. Dans la condition de détection explicite, ces mêmes visages (peur, joie, dégoût et neutre) étaient présentés mais la cible consistait cette fois en un autre type de visage (colère).

L'analyse des données EEG cherchait à identifier les réponses oscillatoires de haute fréquence induites par les deux types de feedback dans la tâche PM et par les différents visages dans les deux conditions de la tâche VD. Ces réponses ont été analysées sur les 15 contacts de l'électrode implantée dans la région orbito-frontale de cette patiente. Cette même électrode orthogonale au plan sagittal permettait d'enregistrer plusieurs sites au sein du cortex orbito-frontal selon un axe méso-latéral : le gyrus rectus, le cortex orbito-frontal médian entre le sillon orbito-frontal mésial et le sillon orbito-frontal latéral et enfin le cortex orbito-frontal latéral.

Dans la tâche PM, des réponses aux feedback ont été enregistrées au sein du cortex orbito-frontal médial et du cortex orbito-frontal latéral. Le cortex orbito-frontal latéral répondait plutôt aux feedback négatifs et inversement le cortex orbito-frontal médian répondait plutôt aux feedback positifs. Enfin, une suppression de l'activité haute fréquence pour les feedback négatifs était observée au sein du gyrus rectus.

Dans la tâche VD implicite, aucune réponse n'a été enregistrée dans le cortex orbito-frontal latéral, mais le cortex orbito-frontal médian répondait uniquement à la présentation cible.

Dans la tâche VD explicite, le cortex orbito-frontal latéral répondait uniquement aux visages exprimant une expression déplaisante (peur, dégoût ou colère). Le cortex orbito-frontal médian répondait uniquement pour la cible (visage exprimant la peur) ou les visages exprimant

le dégoût. On notera que dans cette condition, le débriefing réalisé après expérience a montré que la patiente confondait volontiers le visage exprimant le dégoût avec la cible (peur).

Au total, ces deux tâches menées chez la même patiente ont bien montré la spécificité des réponses enregistrées du cortex orbito-frontal et leur remarquable reproductibilité. Ainsi, la même région du cortex orbito-frontal latéral semble impliquée dans l'évaluation de feedback négatifs ou dans le traitement de visages exprimant une émotion déplaisante explicitement traitée. Au contraire, la même région du cortex orbito-frontal médian répond aux feedback positifs ou à la détection de cibles visuelles.

Ces résultats nécessiteraient bien entendu d'être reproduits chez d'autres patients mais suggèrent qu'au sein du cortex orbito-frontal, il existe une interaction entre la gestion de processus émotionnels et de l'évaluation des actions. Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que lors de l'évaluation de performance, les informations explicitement disponibles sur les actions entreprises pourraient générer des réponses émotionnelles au sein du cortex orbito-frontal. En retour, ces informations émotionnelles pourraient participer à l'optimisation du comportement.

### 3.2 Discussion complémentaire

Cette étude est née de la mise en commun de données obtenues par Dimitri Bayle et Marie-Anne Hénaff et notre équipe chez une même patiente, et visant des processus connexes.

Le cortex orbito-frontal humain est une région difficilement individualisable en EEG de scalp ou en MEG du fait de sa conformation anatomique et de la profondeur des cortex fonctionnels. La littérature dédiée à sa fonction est donc chez l'homme avant tout basée sur des études de neuro-imagerie ou des conséquences de sa lésion. L'enregistrement direct d'activités neuronales générées par cette structure apporte donc des éléments physiologiques précieux. De plus, les enregistrements EEG intracrâniens par la méthode de la SEEG sont particulièrement bien adaptés pour caractériser des propriétés fonctionnelles locales ; en effet, l'activité superficielle et l'activité profonde peuvent être dissociées le long de la trajectoire des électrodes, sur différents contacts d'enregistrement. Ces quelques remarques rappellent donc la valeur méthodologique de cette approche.

Le contexte général de cette étude est celui du rôle du cortex orbito-frontal dans les traitements émotionnels et dans l'optimisation des comportements dirigés vers un but. Quelques rappels anatomiques peuvent aider à comprendre son rôle (Ongur *et al.*, 2003; Wallis, 2007). Cette région reçoit des entrées massives de toutes les modalités sensorielles. L'aire 47/12 reçoit de l'information visuelle de haut degré depuis des régions comme le cortex inféro-temporal, des informations auditives depuis les régions associatives auditives, des informations somatosensitives du cortex somesthésique secondaire et du cortex pariétal, ainsi que des entrées de

régions polysensorielles comme le cortex temporal supérieur. Le cortex olfactif primaire et le cortex gustatif primaire se projettent sur l'aire 13 postérieure. Les connexions avec le système moteur par contre sont relativement faibles. Il existe des connexions entre l'aire 47/12 et le SEF - Supplementary Eye Field, ainsi qu'entre l'aire 13 et le cortex prémoteur ventral. Le cortex orbito-frontal est largement connecté avec des entrées limbiques, incluant l'amygdale, le gyrus cingulaire et l'hippocampe. Il est également connecté avec le cortex frontal dorso-latéral. Enfin, il peut influencer le système nerveux autonome par ses connexions avec l'hypothalamus ou d'autres structures du tronc cérébral, comme la substance grise péri-aqueducule. Schématiquement, la convergence de ces informations suggère que le cortex orbito-frontal est concerné dans l'intégration d'informations sensorielles et liées aux traitements des récompenses.

La littérature neurophysiologique chez l'animal a largement montré le rôle du cortex orbito-frontal dans la gestion des récompenses. Les travaux de l'équipe de Rolls ont ainsi montré que les neurones de cette région déchargent lors de l'obtention de récompense, et lors de l'apprentissage associatif stimulus-récompense (Rolls, 2000). Plusieurs travaux ont montré que cette région ne code pas directement l'information sensorielle associée à un stimulus, mais plutôt la récompense associée à ce stimulus. Plus récemment, de nombreux travaux ont été menés pour établir quel type d'information précis associé aux récompenses est codé au sein du cortex orbito-frontal. La majorité des études s'accorde pour signifier que le cortex orbito-frontal code un signal de valeur associée aux stimuli récompensés, indépendamment de la motivation ou de l'attention portée aux stimuli (Wallis, 2007; Rushworth *et al.*, 2007).

En accord avec ces travaux chez l'animal, chez l'homme, des activations en neuro-imagerie ont été mises en évidence dans cette région lors de multiples situations associées à des récompenses, aussi bien primaires que secondaires et plus abstraites, comme des récompenses monétaires (O'Doherty *et al.*, 2001, 2003b,a). De la même manière que chez l'animal, le cortex orbito-frontal humain est capable de générer un signal de valeur associée à des stimuli. Par exemple, cette région participe au codage de la valeur d'une récompense obtenue ou attendue, et même du plaisir subjectif associé à des récompenses (Kringelbach, 2005). Allant plus loin dans l'étude de fonctions humaines, il a été montré que cette région participe aux processus de prise de décision basée sur des récompenses (Wallis, 2007). Les études neuropsychologiques de Damasio ont apporté des arguments dans ce sens (Bechara, 2004). Par ailleurs, comme nous l'avons vu en introduction, le cortex orbito-frontal est aussi activé lors de l'évaluation de feedback sur les actions entreprises (Walton *et al.*, 2004).

L'implication du cortex orbito-frontal lors de traitements cognitifs liés aux récompenses et aux prises de décision associées est donc bien établie. Cette région est cependant hétérogène du point de vue de ses connexions, du point de vue architectonique et phylogénétique (Ongur *et al.*, 2003; Kringelbach et Rolls, 2004). Plusieurs classifications cytoarchitectoniques ont ainsi

été proposées depuis la classification initiale de Brodmann, traduisant la complexité architecturale de cette région. Ongur et Price ont proposé que le cortex orbito-frontal soit subdivisé en un réseau orbitaire et un réseau médial (Ongur *et al.*, 2003). Le réseau orbitaire reçoit des entrées multisensorielles incluant des afférences viscérales, tandis que le réseau médial est caractérisé par l'abondance des connexions viscéro-motrices et au gyrus cingulaire antérieur. Cette différence serait reflétée par des différences fonctionnelles concernant le comportement alimentaire. Cette subdivision anatomo-fonctionnelle est surtout basée sur des études animales et l'étude de comportements alimentaires et n'est pas directement applicable à l'homme pour l'étude de fonctions complexes. Néanmoins, elle rappelle à nouveau l'hétérogénéité de la région, l'importance des entrées sensorielles et des connexions avec le système viscéro-moteur qui pourraient constituer des pistes d'entrée pour une parcellisation fonctionnelle. Enfin, sur le plan développemental, le cortex orbito-frontal se développe suivant deux axes, l'un mésio-latéral (les régions mésiales apparaissant les premières au cours de la gestation et étant les moins variables sur le plan sulcal) et l'autre postéro-antérieur (les régions postérieures apparaissant les premières au cours de la gestation et étant les moins variables sur le plan sulcal).

Quelle est la traduction fonctionnelle de cette hétérogénéité structurale ? Peu de données sont disponibles à ce sujet. Récemment, Kringelbach *et al.* ont publié une méta-analyse couvrant les études publiées entre 1993 et 2003 en IRMf et en PET sur l'étude des processus liées à la récompense ou aux émotions (Kringelbach et Rolls, 2004). Celle-ci incluait notamment des études sur le traitement des visages exprimant une émotion.

Ces données regroupées dans un atlas stéréotaxique commun ont révélé l'existence de deux grandes tendances fonctionnelles, l'une selon un axe mésio-latéral et l'autre dans l'axe antéro-postérieur. Dans ce schéma, le cortex mésial orbito-frontal est plutôt concerné par l'évaluation, l'apprentissage et la mémorisation de la valeur de récompense associée à stimuli, tandis que le cortex orbito-frontal latéral est plus activé par l'évaluation des stimuli punitifs, pouvant mener à un changement de comportement. Il existe aussi une distinction postéro-antérieure, avec un accroissement en complexité et en abstraction des stimuli induisant un renforcement lorsque l'on progresse vers l'avant.

Nos données apportent des arguments dans le sens de cette distinction. Nos résultats montrent que le cortex orbito-frontal répond aux feedback négatifs et aux visages exprimant une émotion désagréable, lorsqu'ils sont traités de façon explicite. Le même contact d'enregistrement répondait lors des deux tâches, avec un timing de réponse très comparable. La situation anatomique de ce contact est compatible avec le cluster latéral de la méta-analyse précédemment citée. Au contraire, le cortex orbito-frontal mésial répondait au feedback positif ou aux stimuli cibles lors du traitement des visages émotionnels. La signification de la réponse aux visages cibles n'est pas certaine. Il est envisageable que dans cette tâche assez passive, le traitement des visages cibles rares soit considéré comme une forme de récompense. Nous ne pouvons confirmer di-



rectement cette possibilité, qui nécessiterait des études ultérieures. La position de ce contact est également compatible avec la partie la plus latérale du cluster mésial de la méta-analyse. Enfin, nous avons observé une suppression d'énergie gamma pour les feedback négatifs au sein du gyrus rectus qui sera discutée dans l'étude 4.

Ainsi, le cortex orbito-frontal génère des réponses oscillatoires de haute fréquence locales lors de traitements émotionnels. Ces réponses émotionnelles sont également induites par des stimuli indiquant le résultat de nos actions et elles pourraient participer à l'adaptation du comportement en donnant une signification aux stimuli environnementaux.

# Interaction of Emotional Processing and Performance Monitoring in the Human Orbito-Frontal Cortex

Julien Jung, Dimitri Bayle, Karim Jerby, Marie-Anne Hénaff, Tomas Ossandon, Olivier Bertrand, François Mauguière, Jean-Philippe Lachaux

## *ABSTRACT*

The key role played by the Orbito-Frontal Cortex (OFC) in Humans in emotional and reward processing is well known. However, regional specialization within the OFC is still debated. In particular, the valence of emotional stimuli may activate differently distinct sub-portions of OFC and previous neuro-imaging results also showed that medial OFC may be deactivated during cognitive tasks. In a rare epileptic patient undergoing intracranial EEG for presurgical investigations, we had the opportunity to record directly various sites within the OFC during visual detection tasks requiring the processing of emotional faces and performance monitoring task. EEG signal was analyzed in the time-frequency domain to probe neural high frequency (>40 Hz) activity, considered as a robust index of neural activation. We found that lateral OFC showed gamma-band responses (robustly associated with neural activation) during processing of negative facial emotions and negative feedback, while the medial OFC was activated for target stimuli or positive feedback. Lastly, we recorded gamma-band suppression in the most medial part of the OFC, putatively corresponding to transient deactivation during processing of negative feedback. This case-report strongly confirms the involvement of OFC both during emotional processing and performance monitoring in Humans and brings new insights into its regional specialization.

## *INTRODUCTION*

As noted in a recent review (Kringelbach, 2005), the precise functions of the Human Orbito-Frontal Cortex (OFC) are still enigmatic. Most evidence to date, from lesions and neuroimaging studies and from analogies with animal studies, suggest that the OFC is crucial in emotional processing and decision-making processes (Rolls, 2004 ; Wallis, 2007). Single-units recordings in monkeys have shown that OFC neurons respond to the reward and punishment value of primary (unlearned) reinforcing stimuli, and that they are involved in the rapid learning of associations between previously neutral stimuli and primary reinforcers. Moreover, when the contingencies between stimuli and reward change (reversal tasks), OFC pattern of response is accordingly reversed (Rolls, 2004 ; Thorpe et al., 1983). Accordingly, damage to OFC impairs the ability to associate stimuli and rewards in monkeys and Humans. For example, during stimulus-reward reversals tasks, patients with OFC lesions have difficulties in adapting behavior when contingencies between stimuli and rewards reverse (Fellows and Farah, 2003 ; Rolls et al., 1994). Not surprisingly, damage to the OFC causes major changes in personality, behaviour, social conduct and decision-making (Bechara et al., 2000).

The range of deficits caused by OFC lesions suggest that its functional role may be multifaceted. This is further suggested by the size of that region, that covers the entire ventral surface of the frontal lobe, and by well-known differences in anatomical connectivity patterns, phylogeny and cytoarchitecture within the OFC (Ongur and Price, 2000). Still, very little is known about possible functional subdivisions within the OFC.

Recently, a functional distinction between lateral and medial part of the OFC has been proposed (Kringelbach and Rolls, 2004). Based on a meta-analysis of Human neuroimaging studies, Kringelbach et al. have shown convincing evidence that the medial OFC might decode and monitor the reward value of reinforcers, while the lateral OFC might be more involved in processing punishers calling for a change in behaviour.

A parallel stream of research, focusing on task-induced deactivations in neuroimaging studies, have provided yet another piece of the puzzle. Meta-analysis of PET and fMRI studies have revealed a network of brain regions generally more active during rest than during experimental cognitive tasks, irrespective of the task (Raichle et al., 2001). This 'default-mode' network suggests that rest is not a passive state. Instead, rest is now considered as very active, and animated by diverse cognitive processes such as covert speech, autobiographic episodic memory, mental imagery, etc. Interestingly, the default-mode network includes the most medial part of the OFC, adjacent to the medial prefrontal cortex, together with the anterior cingulate cortex, the posterior cingulate/precuneus/retrosplenial cortex and the left and right lateral parietal cortices (Buzsaki et al., 2007 ; Raichle and Snyder, 2007).

Is there an overlap between medial OFC regions processing stimuli with positive valence and the default-mode network? Including the responses to negative stimuli, can the three faces of the OFC be clearly segregated anatomically? The present study attempts to provide answers to those questions. We had the unique opportunity to record directly neural activity in both lateral and medial part of the OFC in an epileptic patient under pre-surgical evaluation with intracerebral EEG. OFC activity was recorded while the patient performed a challenging time-estimation task, with immediate feedback about performance. We characterized OFC activity in response to both positive and negative feedback, and compared that activity with responses to emotional stimuli, recorded in a separate condition. We confirmed that the most lateral part of OFC was preferentially recruited during processing of negative stimuli while the medial OFC was preferentially activated during processing of positive stimuli. Moreover, we found in the gyrus rectus a transient de-activation during attentive processing of the stimuli.

This is a direct demonstration that in Humans, the OFC is involved both in processing positive and negative stimuli, and in the default-mode network, and that those functions are spatially

segregated.

## ***MATERIALS AND METHODS***

### **Patients**

The patient, a 48 year-old female, suffered from drug-resistant partial epilepsy and was candidate for surgery. She had normal vision. Because the location of the epileptic focus could not be identified using noninvasive methods, she underwent intracerebral EEG recordings by means of stereotactically implanted multilead depth electrodes (SEEG) (for a complete description of the rationale of electrode implantation, see Isnard et al. (Isnard et al., 2000). Selection of sites to implant were made entirely for clinical purposes with no reference to the present experimental protocol. In agreement with French regulations relative to invasive investigations with a direct individual benefit, the patient was fully informed about electrode implantation, stereotactic EEG (SEEG) and evoked potential recordings, and cortical stimulation procedures used to localize the epileptogenic and eloquent cortical areas and she gave her consent.

### **Electrode implantation, coregistration**

Electrodes were one-dimensional arrays implanted orthogonal to the inter-hemispheric plane using the Talairach's stereotactic grid. Brain activity was recorded in 5 to 15 contact sites along each electrode. Spacing between consecutive sites was 3.5 mm (center-to-center), which corresponds to the estimated spatial resolution of the recordings (Lachaux et al., 2003).

Electrodes positions were reconstructed onto individual MRI through the superposition of the CT-scan images showing the electrodes, the angiography and the patient's structural MRI slices (using home-made software, Activis, Lyon, France).

Electrode coordinates were also converted from the individual Talairach space to the normalized Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988). Coordinates provided in this study are in the normalized Talairach space. In addition, those coordinates were further converted into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard brain space for visualization purpose onto 3D renderings of the single-subject MNI brain. Cortical surface segmentation was done with BrainVisa, CEA, France. Among the total set of electrodes sampling frontal lobe structures (N= 11 electrodes totalizing 118 recording sites), one particular electrode targeted orbito-frontal cortex (15 recording sites). Due to the spatial configuration of electrode implantation, this single electrode provided recordings in various sub-portions of the OFC along the mesio-lateral axis (x axis in Talairach coordinates system) : the most medial contacts (e'1 to e'3) were lying in the gyrus rectus, the mid-contacts (e'8 to e'11) recorded the medial OFC in-between the medial orbital sulcus and lateral orbital sulcus, and the lateral contacts (e'12 and e'14) recorded the lateral OFC laterally to orbital sulcus. See figure 1 for a graphical representation of anatomical location of that electrode.

## Paradigms

The patient performed three separate tasks, performed two-days apart. The first one was a challenging time-estimation task involving performance monitoring (PM task), the second one a simple visual oddball task (VO), and the third one was a visual detection task (VD).

*The PM paradigm* was very close to the paradigm used by Miltner et al. (Miltner et al., 1997), in the seminal EEG study reporting feedback-related potentials. The patient played a classic time-estimation game in which the objective was to press twice on a button with an interval of exactly one second. Each trial started with the presentation of a white fixation cross in the center of a black screen. After 500 ms, the colour of the cross switched to blue to instruct the participant to play (GO signal). When ready, the patient would press the same joystick button twice to produce a one second interval. The performance for this trial was defined as the absolute difference between the actual duration of that interval and the target duration (1000 ms). 3000 ms after the second button press, the central fixation cross was replaced with a small square (FEEDBACK signal) which color indicated success or failure. A green square indicated that the performance was below the tolerated margin of error (positive feedback) while a red square indicated that the performance was above the margin (negative feedback). 3000 ms after the feedback signal, the actual quantitative performance was displayed (e.g. '-236 ms') for 1000 ms to allow behavioral adjustment in the next trial. Finally, trial ended with a 1000 ms display of the overall score obtained by the patient : starting at 0 at the beginning of a block, score increased by steps of 1 or 2 with each successful trial, depending on performance (see paragraph below). The challenge was to reach a total score of 14 in as few trials as possible, at which point the block ended. In case of failure, blocks ended after 20 trials. The critical parameter of the task was the margin of error that was tolerated in each trial. Because we intended to compare neural responses to positive and negative feedback, we designed the experiment to balance the number of wins and losses. For this purpose, the margin was adjusted to performance on a trial-to-trial basis. Margin was initially set to 200 ms, meaning that any interval between 800 ms and 1200 ms was correct. Then, the margin was function of the performance in all previous trials, since the beginning of the experiment : if  $e_i$  is the error in trial  $i$  (interval between button presses minus 1000 ms), then the margin was the standard deviation of all previous  $e_i$  values. A successful trial was then defined by an error less than the standard deviation of all previous trials (score increased by 1). To increase further their motivation, the patient was rewarded with an extra point if her error was less than half this tolerated margin (score increased by 2). Note that to limit the effect of exceptionally bad performance, if the patient failed to press the button twice for instance, the margin could not increase beyond 400 ms. The duration of each trial depended on the timing of the subject's performance and varied between 10016 ms and 15298 ms. A total of 16 blocks was performed, yielding 169 trials. The total duration of the experiment was approximately one hour.

### *VO task*

To rule out that neural response differences in the PM task could be simply related to different visual processing of the stimuli (eg. red vs green color), a visual control task was necessary. The control task was a simple visual oddball. The patient had to press a button in response to blue squares (20% trials) and ignore red (40%) and green (40%) squares. Stimuli were the same as those used for feedback in the PM task. Both targets and distractors were presented for 1000 ms with a random stimulus onset-asynchrony equal to 2000 ms on average (between 1800 and 2200 ms). There was a total of 80 red squares, 80 green squares and 40 blue squares, in random order. The oddball control paradigm was performed first, followed after a short rest period by the PM paradigm.

In both VO and PM tasks, patient responded by pressing a joystick button with her right finger. The experimental procedure took place in patient's hospital room. Stimuli were presented to the participant on a 17" computer screen at a 56 cm viewing distance using the stimulus software Presentation (Neurobehavioral Systems). Square stimuli subtended an horizontal and vertical angle of approximately 4°.

*In the VD paradigm*, the patient performed two visual-detection tasks. Five categories of visual stimuli were presented : 4 types of stimuli were pictures of emotionally expressive faces (fear, joy, disgust, and neutral) taken from the Ekman's set of pictures of facial affect (Ekman et al., 1969) and the last one was a target. All stimuli were black and white, brightness-adjusted, and had an angular size of 4° x 5.3°.

In the first task (implicit VD), the target stimulus consisted of one of the faces randomly chosen among the different categories with a red circle superimposed in the center of the face. Processing of emotional faces was thus considered implicit.

In the second task (explicit VD), the target was angry faces taken from the Ekman's set of pictures of facial affect (explicit VD). Processing of emotional faces was thus considered explicit. The patient was instructed to press a button when a target was detected. In both tasks, 70 stimuli for each category (50 for the target) were presented one at a time for 150ms, separated by a fixation cross. To ensure the same level of difficulty, the ISI was 1000ms for the implicit task and 1500ms for the explicit task.

### **Recording and data analysis**

Intracerebral recordings were conducted using an audio-video-EEG monitoring system (Micromed, Treviso, Italy), which allowed the simultaneous recording of 128 depth-EEG channels sampled at 512 Hz [0.1-200 Hz bandwidth] during the experimental paradigm. One of the contact sites in the white matter was chosen as reference. All signals were re-referenced to their nearest neighbour on the same electrode, 3.5 millimeters away, before analysis (bipolar montage). Recording sites showing clear epileptiform activities were excluded from the analysis,

and among the remaining sites, bipolar data were systematically inspected, and any trial showing epileptic spikes in any of those traces was discarded.

*PM task* : Analyses were conducted in the time-frequency (TF) domain to measure the effect of feedback stimuli on each frequency band separately. For each stimulus category, data were epoched into segments comprising 3000 ms before stimulus onset and 3000 ms after. Then individual data segments were transformed into TF power representations, following our usual procedure : for each single trial, bipolar derivations computed between adjacent electrode contacts were analyzed in the time-frequency (TF) domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelet (Tallon-Baudry et al., 1997) thus providing a TF power map. The result of this procedure is a TF map for each recording site and for each epoch presenting the signal power as a function of time (from -3000 ms to 3000 ms relative to stimulus onset) and frequency (from 1 Hz to 150 Hz).

Effect of the stimulus on TF power can then be evaluated at each frequency by comparing statistically pre and post-stimulus power values. This comparison was done with Wilcoxon non-parametric tests that compared across epochs, the total power in a given time-frequency tile, with that of a tile of similar frequency extent, but covering a [-500 : 0 ms] prestimulus baseline period. For each recording site, we performed 2280 Wilcoxon tests to cover a set of [100 ms x 4 Hz] time-frequency tiles covering a [-3000 : 3000 ms] x [1 : 150 Hz] TF domain. Statistical threshold was set to  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons across tiles and recording sites with the False Discovery Rate method (Genovese et al., 2002). This procedure was used to identify sites with significant feedback-related power changes in the PM task. In such sites, TF power was compared between positive and negative feedback.

This comparison was done via a Kruskal-Wallis non-parametric analysis applied on the raw time-frequency values of energy, on a set of 480 time-frequency tiles [100 ms x 10 Hz] covering a [-200 : 3000 ms] x [10 : 150 Hz] domain (one test per tile comparing the values obtained for all the trials in the two conditions). Bonferroni correction was applied to all Kruskal-Wallis tests according to the number of recorded bipoles and of the number of time-frequency tiles. Significance threshold was thus set at a corrected P-value of 0.01 for all those statistical comparisons.

*VO task* : the procedures used to detect OFC sites generating oscillatory responses to all categories of visual stimuli (targets, red and green squares) were the same as in the PM task except that the data were epoched into segments comprising 1000 ms before stimulus onset and 1000 ms after. The comparison between the responses induced by the different stimuli was also performed with the same procedure as in the PM task (Kruskal-Wallis non parametric-test), excepted that a set of 180 time-frequency tiles [100 ms x 10 Hz] covering a [-200 : 1000 ms] x [10 : 150 Hz] domain was used.

*VD task* : the procedures used to detect OFC sites generating oscillatory responses to all categories of visual stimuli (targets and non-targets) were the same as in the PM task except that the data were epoched into segments comprising 1500 ms before stimulus onset and 1500 ms after. The comparison between the responses induced by the different stimuli was also performed with the same procedure as in the PM task (Kruskal-Wallis non parametric-test), excepted that a set of 255 time-frequency tiles [100 ms x 10 Hz] covering a [-200 : 1500 ms] x [10 : 150 Hz] domain was used.

EEG signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed in the INSERM U821 laboratory.

## **RESULTS**

### **Behavioral results**

*PM task* :

Overall, the intervals measured differed from the intended duration by  $132 \pm 131$  ms (standard deviation). The patient performed a total number of 74 correct trials and 95 incorrect trials. Therefore, number of positive and negative feedbacks was roughly adequately balanced.

*VO task* :

In the visual oddball task, the patient almost always detected correctly the targets (92% of correct detection), with a mean reaction time of  $223 \pm 66$  ms.

*VD task* :

In the explicit detection task, 86% of the targets (angry faces) were detected with a mean reaction time of  $765 \pm 187$  ms but 70% of the disgusted faces were answered as targets. On the contrary, fear, neutral expression and joy were easily discriminated. In the implicit detection task, the patient always detected the targets (red circle superimposed on each face) with a mean reaction time of  $540 \pm 82$  ms.

### **Time-frequency analysis**

Time-frequency analysis was used to identify OFC neural responses to feedback stimuli and to faces in the PM task and in the VD task. Responses were defined as significant spectral energy increase or decrease relative to pre-stimulus baseline, according to Wilcoxon tests. There were clearly two types of responses : energy variations occurred below 40 Hz, namely in the alpha and beta bands (8 to 30 Hz) and in the gamma band, above 40 Hz. We chose to focus on gamma band responses, which are considered to be more precise anatomical markers of task-related neural activation.



### *Gamma band responses to feedback stimuli in the PM task*

During the PM task, feedback stimuli induced significant GBRs in the OFC (Figure 1). GBRs were focal and found in only 2 sites : in the medial OFC (site e'8) between the medial orbital sulcus and the lateral orbital sulcus, and in the lateral orbital gyrus (site e'12). There was a strong and opposite effect of feedback valence in the two regions : medial OFC site (e'8) responded only to positive feedback (WIN) while lateral OFC site (e'12) responded only to negative feedback (LOSE). Accordingly, gamma-band energy in the medial OFC was stronger for positive than negative feedback and the reverse was found in the lateral OFC ( $p < 0.05$  Mann-Whitney U test). The medial response lasted around 1500 ms and was more sustained than the lateral OFC response (shorter than 1000 ms).

To test that OFC responses to feedback stimuli were not purely visual responses to colorful squares, we checked that the same stimuli did not trigger GBR when presented as distractors in the visual oddball task. But interestingly, we found that in that oddball task, target stimuli triggered a GBR in the medial OFC (e'8), with a sharp energy increase in the 300 ms.

Besides GBRs, we observed that negative feedback elicited a strong reduction of gamma-band energy in the most medial OFC site (e'2). As shown in figure 1, this gamma-band energy suppression (GBS) was located in the gyrus rectus. Its time profile consisted of a sharp decrease of energy in the first 500 ms followed by a gradual return to baseline level within 1000-1500 ms.

### *Gamma band responses to feedback stimuli in the VD task*

#### *Explicit VD task*

During the explicit VD task, we observed that pictures of emotional faces also triggered GBRs in the OFC (Figure 1). Those responses were observed exactly in the same sites as in the PM task (e'8 and e'12). In the lateral OFC (e'12), GBR were observed only for pictures of negative facial expressions (anger, fear and disgust) and were virtually absent for positive (joy) or neutral facial expressions (comparison of GBR after anger, fear and disgust vs GBR after neutral or joy :  $p < 0.05$  Mann-Whitney U test). Response timing after negative stimuli resembled timing of the response to negative feedback in the PM task, with an increase of energy in the 300 ms, a peak near 600 ms and a duration around 1000 ms. In the medial OFC (e'8), GBR were observed for the target (anger) and for the disgusted faces which were answered as target (cf behavioural data). The time course of the responses was similar to that observed in the WIN condition of the PM task.

#### *Implicit VD task*

In the implicit condition, that distracted attention away from the face emotional content, we observed no response to any of the stimuli in the lateral OFC. The only response was a GBR to target stimuli in the medial OFC (e'8). Again, the time course of the response in this site for target stimuli was very similar to the one observed for target stimuli in the explicit VD task and WIN condition of the PM task.

## *DISCUSSION*

This study provides the first direct evidence that the Human OFC contains at least three different functional networks. In the same individual, we found that the lateral OFC was preferentially activated by emotional stimuli with negative valence, while slightly more medial responses were stronger for stimuli with positive valence and for stimuli that match expectation during target detection tasks. In sharp contrast, the most medial portion of OFC, in the gyrus rectus, was characterized either by a lack of reactivity to such stimuli, or even by a transient suppression of neural activity. Those results corroborate an emerging understanding of the OFC organization (Kringelbach, 2005 ; Wallis, 2007), gained after multiple neuroimaging group studies across a large variety of tasks. The novelty of this contribution is that this functional organization is demonstrated in the same individual, with direct intra-cerebral neural recordings with high anatomical and temporal precision.

This functional dissociation was drawn by comparing the task-sensitivity of high-frequency components of the neural responses, in the gamma range ( $> 40$  Hz). This strategy was motivated by accumulating evidence that task-induced energy variations in the gamma-band provide, at least in intracerebral EEG recordings, precise and general markers of the networks underlying a wide range of sensory, cognitive and motor functions, including language, memory, auditory and visual processing (Jung et al., 2007 ; Lachaux et al., 2003 ; Mainy et al., 2007). Further, such gamma-band responses have been repeatedly found to correlate with task-induced fluctuations of the BOLD signal (Lachaux et al., 2007 ; Mukamel et al., 2005). This was another reason to focus on such responses since most existing knowledge about the human OFC came from fMRI studies.

### *OFC anatomy and emotional processing*

The present study states the involvement of OFC during emotional processes and reward processing. This functional point of view is consistent with anatomical data showing that OFC is densely connected with sensory and limbic structures. OFC receives inputs from all the sensory modalities : gustatory, olfactory, somatosensory, auditory and visual (Kringelbach and Rolls, 2004 ; Rolls, 2004). Visceral information is also received by the OFC and all this sensory information makes the OFC a polymodal region. The OFC may be conceptualised as receiving the outputs of all the "what" processing systems, including those that specify primary reinforcers (Kringelbach, 2005). Moreover, the OFC is extensively connected with limbic structures, such as the amygdala, anterior cingulate cortex and hippocampus. The orbitofrontal cortex is thus well placed for multimodal stimulus-reinforcement association learning (Rolls, 2004).

### *Lateral OFC responses during emotional processing*

Gamma-band responses in the lateral OFC were highly concordant across tasks, and consistent

with a specific role of that region in processing negative stimuli. In the performance monitoring task, responses were only observed when the participant received negative feedback about his performance ('failed'). During the visual detection tasks, responses were found for negative facial expressions (fear, disgust and anger) but not for neutral or positive expressions. This result corroborates previous neuro-imaging findings that the Lateral Orbitofrontal cortex is activated by fearful expressions (Blair et al., 1999 ; Paradiso et al., 1999) or by more abstract stimuli, such as monetary losses (O'Doherty et al., 2003). Interestingly, lateral OFC responses were very similar across the two tasks, both in amplitude and time-course, and were slow : response peak was only reached after half a second. This supports the view that the lateral OFC is a high-level structure that processes abstract properties of sensory events, independently of their physical attributes or even semantic category.

In addition, we found that activation in the lateral OFC is not automatic, but requires that attention is pointed towards the emotional content of the stimulus : while the implicit and explicit visual detection tasks showed the same visual stimuli, the implicit task diverted attention away from the emotional aspects of the faces and the response to negative facial expressions disappeared. This effect had already been reported in a previous intracranial EEG study showing that event-related potentials recorded in the OFC in response to fearful faces were dependant on attention (Krolak-Salmon et al., 2004). The impact of negative images on the lateral OFC is strongly amplified by attention.

#### *Medial OFC responses during emotional processing*

In the medial OFC, the effect of emotional valence was less equivocal. Previous neuroimaging studies have suggested that the medial OFC is preferentially involved for pleasant stimuli, such as pleasant tastes, smells (de Araujo et al., 2003 ; Rolls et al., 2003) or for monetary gains (Elliott et al., 2003 ; O'Doherty et al., 2001), in opposition with the lateral OFC. This preference was confirmed in the performance monitoring task, during which medial OFC responses came only after rewarding feedback indicating success. However, pleasant faces did not elicit such responses in the visual detection tasks, contradicting a simple association between pleasantness and medial OFC activity. Rather, responses were specifically found after stimuli considered as target in the current task. This was found in both implicit and explicit visual detection tasks, and in the simple visual oddball paradigm, although the nature of the target was markedly different across tasks, and even when the target was a negative facial expression (fearful). Further, the timing of such responses to targets was invariably the same, and similar to the response to positive feedback in the performance monitoring task. A first interpretation is that the medial OFC response is an unspecific response to rare stimuli that capture attention and require adapted behaviour, such as a motor response. Non-target stimuli that do not require a response would simply be ignored and fail to generate a response in the medial OFC. But this cannot account for the absence of response to negative feedback in the performance monitoring task, since negative feedback stimuli call for an immediate behavioral adaptation and are of the ut-

most relevance. Further, the occurrence of positive and negative feedback was approximately balanced in that experiment. A second interpretation is that the medial OFC is indeed preferentially activated by positive stimuli, and that targets are considered as such. Although this cannot be demonstrated, it is possible that in a rather repetitive task, the rare occurrence of stimuli that the participant is actively expecting might trigger a positive emotion. This would imply that medial OFC responses are not stimulus-dependant, but context dependant, because stimuli generally considered as aversive, such as fearful faces, can trigger a response provided an adequate context.

#### *Transient neural deactivations in the gyrus rectus during emotional processing*

Task-sensitivity of the most medial part of the OFC was radically different. Neural activity was recorded in the gyrus rectus and did not increase after emotional stimuli. In most instances, stimuli did not elicit any response, with one notable exception : a transient decrease in gamma band energy was observed after negative feedback in the performance monitoring task. Such gamma-band suppressions (GBS) have already been reported, but their exact physiological meaning is still unclear. They were found in the Ventral Lateral Prefrontal Cortex during a reading task, and were modulated by attention (Lachaux et al., 2008). The most obvious interpretation of GBS is that they correspond to the interruption of the neural processes that cause gamma-band energy increases. Since gamma-band activity is believed to correspond to local synchronization mechanisms underlying neural communication, GBS would correspond to a disruption in local communication, and a withdrawal of a cortical region from the task at hand. The idea that cognitive tasks require not only the participation of selective brain areas, but also the disengagement of regions that would interfere with the task, is at the core of a research field fuelled by neuroimaging studies. This field has identified a reproducible large-scale network, called "default-mode network", that is generally more active during rest than during attention-demanding tasks. Based on recent evidence that gamma-band activity and BOLD signals are related, one might predict that the former should decrease during task-performance in the default-mode network. Our results are therefore in line with neuroimaging evidence that the most medial OFC is part of that network (Gusnard et al., 2001). This should be qualified by the fact that the GBS was by no means systematic. Nevertheless, two observations suggest that the most medial OFC was less active when the participant was more involved in the tasks, first, the GBS was found in response to negative feedback, that is, after stimuli asking for immediate behavioral adaptation, second, the weakest activity was found after target stimuli in the other tasks. We therefore agree that the most medial part of the OFC deactivates when external stimuli are processed attentively, but we propose that this deactivation is not automatic but dependent upon the difficulty of the task, and the degree of involvement of the participant.

In conclusion, direct neural recordings in the human OFC confirm the functional heterogeneity of that structure, and the organization scheme that emerged from neuroimaging. In addition,

intra-cerebral EEG recordings revealed that despite those functional differences, the timing of neural responses or deactivations within the OFC is homogeneous and slow.

## REFERENCES

- Bechara, A., Damasio, H., and Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10, 295-307.
- Blair, R. J., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., and Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122 ( Pt 5), 883-893.
- Buzsaki, G., Kaila, K., and Raichle, M. (2007). Inhibition and brain work. *Neuron* 56, 771-783.
- de Araujo, I. E., Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., McGlone, F., and Phillips, N. (2003). Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 18, 2059-2068.
- Ekman, P., Sorenson, E. R., and Friesen, W. V. (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 164, 86-88.
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A., and Deakin, J. F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans : a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23, 303-307.
- Fellows, L. K., and Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans : evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 126, 1830-1837.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., and Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, 870-878.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., and Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 4259-4264.
- Isnard, J., Guenot, M., Ostrowsky, K., Sindou, M., and Mauguiere, F. (2000). The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 48, 614-623.
- Jung, J., Mainy, N., Kahane, P., Minotti, L., Hoffmann, D., Bertrand, O., and Lachaux, J. P. (2007). The neural bases of attentive reading. *Hum Brain Mapp*.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex : linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6, 691-702.
- Kringelbach, M. L., and Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex : evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72, 341-372.
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., and Mauguiere, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex : a depth electrode ERP study in human. *Neuron* 42, 665-676.
- Lachaux, J. P., Fonlupt, P., Kahane, P., Minotti, L., Hoffmann, D., Bertrand, O., and Baciú, M. (2007). Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal : new insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Mapp* 28, 1368-1375.
- Lachaux, J. P., Jung, J., Mainy, N., Dreher, J. C., Bertrand, O., Baciú, M., Minotti, L., Hoffmann, D., and Kahane, P. (2008). Silence is golden : transient neural deactivation in the prefrontal cortex during attentive reading. *Cereb Cortex* 18, 443-450.

Lachaux, J. P., Rudrauf, D., and Kahane, P. (2003). Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris* 97, 613-628.

Mainy, N., Jung, J., Baciú, M., Kahane, P., Schoendorff, B., Minotti, L., Hoffmann, D., Bertrand, O., and Lachaux, J. P. (2007). Cortical dynamics of word recognition. *Hum Brain Mapp.*

Miltner, W. H. R., Braun, C. H., and Coles, M. G. H. (1997). Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task : evidence for a 'generic' neural system for error detection. *J Cogn Neurosci* 9, 788-798.

Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., and Malach, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science* 309, 951-954.

O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R., and Dolan, R. J. (2003). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 23, 7931-7939.

O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., and Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4, 95-102.

Ongur, D., and Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10, 206-219.

Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L., and Hichwa, R. D. (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am J Psychiatry* 156, 1618-1629.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676-682.

Raichle, M. E., and Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37, 1083-1090 ; discussion 1097-1089.

Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55, 11-29.

Rolls, E. T., Hornak, J., Wade, D., and McGrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 1518-1524.

Rolls, E. T., Verhagen, J. V., and Kadohisa, M. (2003). Representations of the texture of food in the primate orbitofrontal cortex : neurons responding to viscosity, grittiness, and capsaicin. *J Neurophysiol* 90, 3711-3724.

Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging., Thieme).

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., and Permier, J. (1997). Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17, 722-734.

Thorpe, S. J., Rolls, E. T., and Maddison, S. (1983). The orbitofrontal cortex : neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res* 49, 93-115.

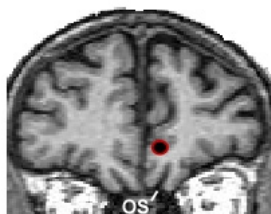
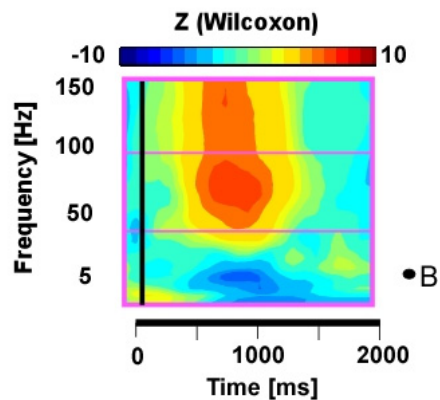
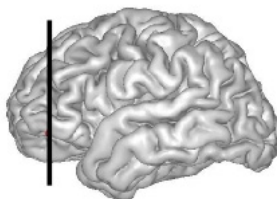
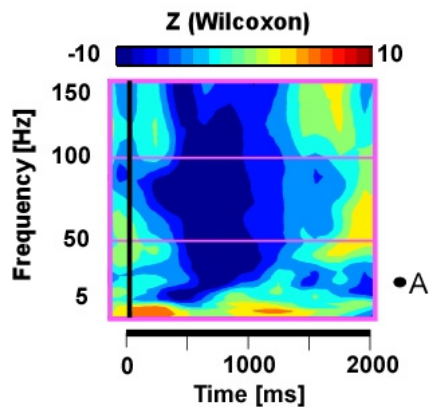
Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30, 31-56.



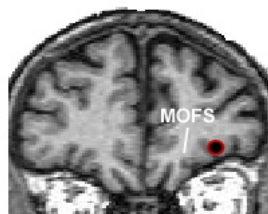
## **FIGURE LEGEND**

### **Anatomical locations of the neural responses in the Orbito-frontal Cortex (OFC) and time course of the responses in the PM and VD tasks.**

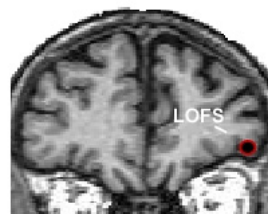
- The 3D brain plot displays the entry point of the electrode implanted in the OFC of the left hemisphere on a reconstruction of the lateral cortical surface. Notice that only 3 sites responded during the task, represented by black symbols (star, square and circle). One site was located in the gyrus rectus (e'2 Normalized Talairach Coordinates in mm [-7 40 -6]), one site was located in the medial OFC between medial orbital sulcus and lateral orbital sulcus (e'8 [-18 40 -6]) and the last one was located in the lateral OFC, in the lateral orbital gyrus (e'12 [-43 40 -6]).
- Coronal slices of the patient's MRI showing a reconstruction of the localisation of the 3 sites is shown (marked at the intersect of the crossing lines).
- On the top, two examples of TF maps showing gamma band responses to negative feedback of the PM task (right) and the gamma band suppression to negative feedback of the PM task (left) are shown. Those TF maps represent the gamma band energy increase relative to the baseline [-1000 0 ms] preceding stimuli ; expressed as Z score (Wilcoxon Test). Notice that GBR consisted of broadband energy increase between 40 and 140 Hz.
- The curves represent the time course of the [40-140 Hz] energy for the different sites (left column : e'2, middle column : e'8 and right column : e'12) in the different tasks and conditions.



e'2

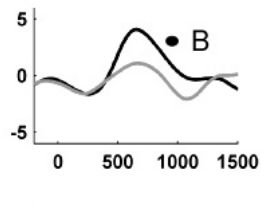
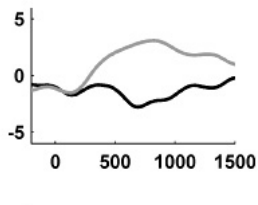
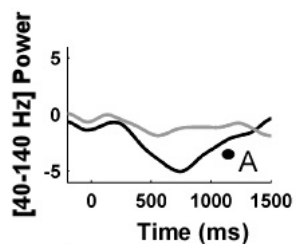


e'8



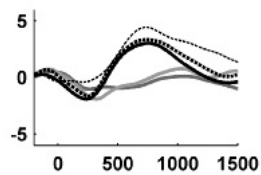
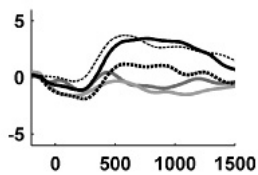
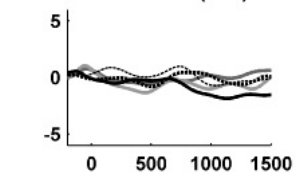
e'12

Performance Monitoring task



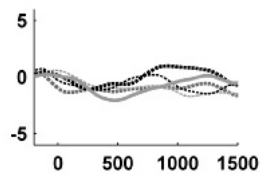
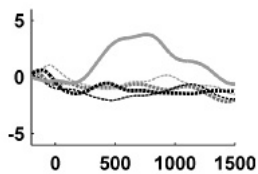
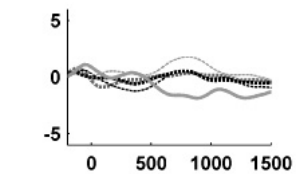
— Lose  
— Win

Visual Detection task (explicit)



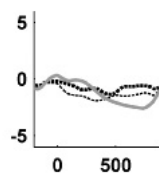
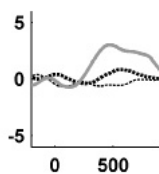
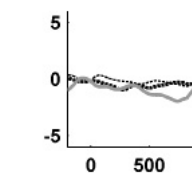
— anger (target)  
— disgust  
- - - fear  
— neutral  
— joy

Visual Detection task (implicit)



— target  
— neutral  
- - - joy  
— disgust  
- - - fear

Visual Oddball



— target  
— Red square  
- - - Green square

## **Chapitre 4**

# **Expérience 4 : Suppressions gamma lors de processus exécutifs**

## 4.1 Résumé de l'étude

Cette étude avait pour but de rapporter un phénomène neuronal rarement décrit dans la littérature, à savoir l'existence de suppressions transitoires de l'activité haute fréquence lors de tâches cognitives.

Les données EEG intracrâniennes de 3 patients issues de l'étude de Mainy et al. (Mainy *et al.*, 2007a) sur les processus linguistiques liés à la lecture (tâche STRING) et notre étude sur les modulations attentionnelles lors de la lecture (tâche STORY) ont été regroupées pour mettre en évidence ce phénomène. Les 3 patients ont réalisé les 2 tâches. Rappelons que 3 conditions de traitement étaient contrastées dans la tâche de Mainy, une condition de traitement sémantique, une condition de traitement phonologique et une condition de traitement orthographique.

Dans la tâche STRING, pour 5 sites chez ces 3 patients, une suppression de l'énergie gamma était mise en évidence. De manière remarquable, ces 5 sites étaient situés dans le cortex frontal ventro-latéral. Ces sites correspondaient aux aires de Brodmann 10,11, 45, 46 et 47. De façon concomitante à ces suppressions de l'énergie gamma, il existait des réponses gamma positives (9 sites à travers les patients) modulées par les conditions expérimentales au sein du cortex frontal, concernant par exemple l'aire de Broca ou le cortex frontal dorso-latéral. En comparaison avec le niveau d'énergie moyen sur une période de 3 minutes suivant la tâche considérée comme du repos, la présentation des stimuli induisaient une forte suppression de l'énergie gamma et bêta de 20 à 150 Hz. Pour 4 des 5 sites présentant des suppressions de l'énergie gamma, ces suppressions étaient équivalentes pour les 3 conditions. Pour un site, la suppression était plus marquée dans la condition sémantique. Ces suppressions avaient un timing remarquablement similaire, avec un pic autour de 500 ms, et un retour à l'état basal entre 600 et 900 ms.

Dans la tâche STORY, comme nous l'avons mentionné dans l'expérience 1, il existait des suppressions de l'énergie gamma dans la condition de lecture attentive pour 3 sites. Ces 3 sites faisaient partie de ceux présentant une diminution d'énergie dans la tâche STRING. Le timing de la désynchronisation était très similaire entre les 2 tâches. Par contre, de manière remarquable, cette diminution d'énergie induite par la présentation des mots n'était présente que dans la condition attentive.

Cette étude montre donc que des processus attentionnels sont susceptibles d'induire non seulement des augmentations d'énergie haute fréquence focales modulées par les conditions expérimentales mais également des diminutions d'énergie gamma focales. Il semble donc que les processus attentionnels lors de tâches cognitives se traduisent par une balance entre synchronisation et désynchronisation gamma locales, permettant la réalisation de la tâche entreprise.

## 4.2 Discussion complémentaire

Nous discuterons l'existence de ce phénomène au sein du cortex frontal dans deux situations cognitives différentes, lors de la lecture attentive de mots (expérience 4) et lors de l'évaluation des conséquences des actions instruite pas des stimuli visuels (expérience 2 et 3).

L'existence de suppressions d'activité EEG de haute fréquence, supérieures à 30 Hz et de large bande induite par des processus cognitifs était un phénomène exceptionnellement rapporté au moment de la publication de ce travail (Lachaux *et al.*, 2005). Pourtant, de nombreux travaux en EEG de scalp, MEG ou en EEG intracrânien ont montré des diminutions de l'activité bêta ou gamma bas de 12 à 30 Hz mais ces diminutions d'activité s'étendent rarement au delà de 30 Hz (Tallon-Baudry *et al.*, 1996; Jensen *et al.*, 2007; Brookes *et al.*, 2005). Leur étendue fréquentielle est d'autre part en général beaucoup plus étroite que celles rapportées dans nos études. Enfin, elles sont très volontiers concomitantes d'augmentations d'activité gamma de plus large bande. Pour ces raisons, même si elles sont parfois appelées désynchronisations gamma, nous considérons qu'elles constituent un phénomène différent de celui que nous rapportons. Il est vraisemblable que la mise en évidence de suppressions de l'activité gamma de haute fréquence et de large bande soit facilitée par la réalisation d'enregistrements intracrâniens. Lachaux *et al.* en 2005 ont rapporté l'existence de ce phénomène au sein du cortex visuel primaire de 3 patients engagés dans une tâche visuelle (Lachaux *et al.*, 2005). Ces sites étaient situés dans la représentation périphérique du champ visuel et les auteurs postulaient que cette diminution pourrait être le corrélat d'une inhibition de pourtour lors de la présentation de stimuli présentés dans la partie centrale du champ visuel.

Quelle est la signification des suppressions gamma que nous avons observées ? Cette question n'est pas résolue à l'heure actuelle et nous aborderons diverses pistes explicatives. Comme nous l'avons vu en introduction, il existe maintenant des arguments expérimentaux montrant que l'activité gamma locale observée en LFP traduit la synchronisation de l'activité de populations neuronales locales (Nir *et al.*, 2007). Ces activités locales, favorisées par l'attention, ont été proposées comme un mécanisme favorisant la communication entre des populations locales participant à une fonction donnée et favorisant l'effet de cette population sur des populations distantes (Fries, 2005; Salinas et Sejnowski, 2001). Jusqu'alors, l'activité gamma a surtout été étudiée lors de courtes périodes temporelles entourant un stimulus devant bénéficier d'un traitement particulier. Dans ce contexte, elles sont donc liées à un type de traitement neuronal transitoire induit par une circonstance. En miroir, il est logique de supposer que ces diminutions d'activité induites par un stimulus puissent être le corrélat d'une réduction de communication entre des populations neuronales locales. En conséquence, leur 'drive' sur des populations distantes pourrait être moins efficace. Il est clair néanmoins qu'une vérification expérimentale de cet argument théorique est nécessaire.

Si ces suppressions gamma correspondent effectivement à une désynchronisation locale, une des questions essentielles concerne le timing de cette désynchronisation. En d'autres termes, s'agit-il d'une suppression induite par un stimulus ou plutôt un retour à l'état basal alors que le niveau pré-stimulation était transitoirement élevé avant les stimulations ? Il est par exemple possible que le niveau d'énergie gamma soit augmenté de manière soutenue et tonique tout le long d'une tâche cognitive (par exemple du fait d'un état d'attention soutenue sous l'effet de projections ascendantes à cinétique lente), qui ne retournerait à l'état basal uniquement lors des stimulations. Dans notre étude, nous cherché à contrecarrer cette difficulté en utilisant une période de référence de 3 minutes de "repos" ; celle-ci permettait de vérifier que les suppressions gamma correspondent effectivement à une variation par rapport à l'état de repos et ne sont pas uniquement induites par une ligne de base pré-stimulation ayant un niveau inhabituellement haut. Néanmoins, répondre à cette question nécessiterait théoriquement de connaître les fluctuations du niveau d'énergie gamma "au repos" ou plus prosaïquement dans différents niveaux de vigilance et conditions mentales. A ce jour, très peu de données sont disponibles à ce sujet chez l'homme (Cantero *et al.*, 2004; Gross et Gotman, 1999; Uchida *et al.*, 2007a). Il est néanmoins clair que l'activité gamma est modulée par le niveau de vigilance et fluctue de façon spontanée. Par exemple, Nir a montré l'existence de fluctuations du niveau de synchronisation entre des neurones du cortex auditif primaire, corrélées avec le niveau d'énergie gamma sur le signal LFP enregistré de façon concomitante (Nir *et al.*, 2007). Ces variations du niveau de synchronisation sont également observées lors de stimulation auditives. A notre connaissance, aucune données EEG intracérébrales chez l'homme ne sont disponibles actuellement évaluant la distribution d'énergie gamma et leurs fluctuations dans diverses régions cérébrales au repos.

Dans la mesure où ces suppressions gamma pourraient correspondre à d'éventuelles déactivations neuronales, un parallèle paraît évident avec la littérature récente sur les déactivations en neuro-imagerie. Depuis une quinzaine d'années, de plus en plus de travaux montrent l'existence de diminutions du signal BOLD dans des tâches cognitives diverses par rapport au repos (Gusnard et Raichle, 2001; Buckner *et al.*, 2008; Shulman *et al.*, 1997). De manière remarquable, certaines de ces régions paraissent globalement comparables du point de vue anatomique entre les diverses études. Elles incluent le cortex frontal mésial dorsal et ventral, le cortex cingulaire postérieur et rétrospécial, le lobule pariétal inférieur. Une série de travaux menés par l'équipe de Raichle en tomographie d'émissions de positons a montré que ces régions n'étaient pas activées du point de vue métabolique au repos. Ces constatations ont fait suggérer l'existence du '*default-mode network*', c'est à dire un réseau cérébral actif de manière soutenue au repos et qui se déactiverait transitoirement lors de tâches dirigées vers un but (Raichle *et al.*, 2001). Dans la plupart des études en IRMf, des paradigmes en bloc ont été utilisés, ne permettant pas d'identifier très clairement le timing de ces diminutions du signal BOLD. Quelques études réalisées en IRMf évènementielle récentes ont néanmoins pu montrer que certaines déactivations peuvent être transitoires et induites par des stimuli (Singh et Fawcett, 2008; Buckner *et al.*, 2008). En

parallèle, plusieurs travaux ont cherché à étudier l'activité spontanée en IRMf en l'absence de toute condition expérimentale (Fox et Raichle, 2007). Il a été montré que les fluctuations du signal BOLD sont organisées et dessinent différents systèmes cohérents au repos. En particulier, le 'default-mode network' constitue l'un d'eux. D'autre part, ce réseau cohérent de repos, désactivé lors des tâches dirigées vers un but, présente des fluctuations anti-corrélées avec un réseau dorsal au repos (Fox *et al.*, 2006). Ce dernier est constitué du cortex frontal dorso-latéral, du Frontal Eye Field, de la SMA et de la pré-SMA, et de régions pariétales s'activant très communément lors de processus attentionnels dirigés vers un but.

Dans certaines de nos études, les suppressions gamma ont été observées dans des régions anatomiques faisant partie de ce default-mode network (cortex fronto-mésial dorsal et ventral des expériences 2 et 3). D'autre part, le timing de ces suppressions est très proche dans nos études, suggérant que ces suppressions ne sont pas très spécifiques. Pour ces raisons, elles pourraient constituer un corrélât électrophysiologique des désactivations du default-mode network.

La signification de l'activité au repos dans cette portion du default-mode network est hautement débattue. S'agit-il d'une forme de cognition spontanée, de pensées non contrôlées, ou d'une organisation intrinsèque du système indépendante de toute activité cognitive (Buckner *et al.*, 2008; Fox et Raichle, 2007)? En faveur de la première hypothèse, plusieurs études ont montré que la survenue de pensées incontrôlées indépendantes des stimulations est corrélée avec l'activation au sein de ce réseau (Buckner *et al.*, 2008). Il est par ailleurs connu que le cortex fronto-mésial dorsal est impliqué dans des tâches impliquant des pensées référencées au soi, à des jugements qui dépendent de contenus moraux, sociaux ou émotionnels (Buckner *et al.*, 2008). Le point commun de ces processus est la référence au soi et à la mentation interne. Lors du traitement de stimuli environnementaux, ces régions corticales dirigées vers le soi sont désactivées tandis que le réseau attentionnel dorsal est activé pour permettre le traitement des stimuli externes et la réalisation des tâches. Ceci pourrait potentiellement expliquer les suppressions gamma que nous avons observées au sein du cortex frontal mésial. Cette hypothèse séduisante du point de vue cognitif est cependant à mettre en balance avec la persistance des fluctuations au sein du default mode network lors de niveaux de vigilance altérés lors d'anesthésies profondes, ou lors du sommeil (Fox et Raichle, 2007). Ainsi, certains auteurs postulent que l'activité cohérente de repos au sein du default-mode network reflète possiblement à la fois des activités mentales non contrôlées et une organisation cérébrale intrinsèque dépendante de connexions anatomiques (Buckner *et al.*, 2008).

En dehors de ces régions frontales mésiales, nous avons observé des suppressions gamma lors de la lecture attentive au sein du cortex frontal ventro-latéral. Ces régions ne font pas traditionnellement partie du default-mode network mais plusieurs méta-analyses en neuro-imagerie ont cependant montrées qu'elle se désactive communément lors de la lecture de mots (Shulman *et al.*, 1997; Mazoyer *et al.*, 2001). La fonction de cette région est encore peu connue mais elle

est impliquée lors de tâches de mémoire de travail verbale ou lors de la manipulation sémantique de matériel verbal (Gabrieli *et al.*, 1998; Fletcher et Henson, 2001; Badre et Wagner, 2007). A nouveau, une explication potentielle des suppressions gamma dans cette région pourrait consister en un arrêt de l'activité spontanée dans cette région pour permettre le traitement des mots présentés.

Ces suppressions gamma transitoires, encore très peu connues, posent donc beaucoup de questions concernant leur signification physiologique et cognitive. Elles montrent que des processus cognitifs divers, mais impliquant une focalisation attentionnelle et un contrôle top-down, génèrent à la fois des synchronisations et des désynchronisations des activités haute fréquence permettant la réalisation de la tâche.



## Silence Is Golden: Transient Neural Deactivation in the Prefrontal Cortex during Attentive Reading

J.P. Lachaux<sup>1-3</sup>, J. Jung<sup>1-3</sup>, N. Mainy<sup>1-3</sup>, J.C. Dreher<sup>4</sup>, O. Bertrand<sup>1-3</sup>, M. Baciú<sup>5</sup>, L. Minotti<sup>6</sup>, D. Hoffmann<sup>7</sup> and P. Kahane<sup>6</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U280, Lyon, F-69500, France, <sup>2</sup>Institut Fédératif des Neurosciences, Lyon, F-69000, France, <sup>3</sup>Université Lyon 1, Lyon, F-69000, France, <sup>4</sup>Institute of Cognitive Science, CNRS Université de Lyon 1, France, F-69500, <sup>5</sup>CNRS UMR 5105, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, Université Pierre Mendès-France, Grenoble, France, <sup>6</sup>Department of Neurology and INSERM U704, Grenoble Hospital, Grenoble, France and <sup>7</sup>Department of Neurosurgery and INSERM U318, Grenoble Hospital, Grenoble, France

**It is becoming increasingly clear that attention-demanding tasks engage not only activation of specific cortical regions but also deactivation of other regions that could interfere with the task at hand. At the same time, electrophysiological studies in animals and humans have found that the participation of cortical regions to cognitive processes translates into local synchronization of rhythmic neural activity at frequencies above 40 Hz (so-called gamma-band synchronization). Such synchronization is seen as a potential facilitator of neural communication and synaptic plasticity. We found evidence that cognitive processes can also involve the disruption of gamma-band activity in high-order brain regions. Intracerebral electroencephalograms were recorded in 3 epileptic patients during 2 reading tasks. Visual presentation of words induced a strong deactivation in a broad (20–150 Hz) frequency range in the left ventral lateral prefrontal cortex, in parallel with gamma-band activations within the reading network, including Broca's area. The observed energy decrease in neural signals was reproducible across patients. It peaked around 500 ms after stimulus onset and appeared subject to attention-modulated amplification. Our results suggest that cognition might be mediated by a coordinated interaction between regional gamma-band synchronizations and desynchronizations, possibly reflecting enhanced versus reduced local neural communication.**

**Keywords:** gamma band, intracerebral EEG, reading, task-induced deactivation, ventral lateral prefrontal cortex

### Introduction

In interpreting task-induced metabolic decreases in functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) studies, several authors have suggested that performing attention-demanding cognitive tasks requires not only regional activations but also deactivations, presumably reflecting decreases in neural activity in regions supporting processes unrelated or irrelevant to the task at hand (i.e., Gusnard and Raichle 2001; McKiernan et al. 2003; Fox et al. 2005; Lachaux et al. 2005).

In electrophysiological recordings, the active recruitment of a cortical region during a cognitive task translates into a local increase in fast oscillatory activity for frequencies above 40 Hz (the so-called gamma band) (Tallon-Baudry and Bertrand 1999). This phenomenon, called gamma-band response (GBR) is believed to reflect a synchronization mechanism facilitating communication within and between local neural networks (Fries 2005). This observation is quite general in scope and has been replicated in multiple brain regions and cognitive tasks, including language (Sinai et al. 2005; Tanji et al. 2005), visual attention and perception (Brovelli et al.

2005; Lachaux et al. 2005; Tallon-Baudry et al. 2005; Tanji et al. 2005), memory (Fell, Fernandez, et al. 2003; Fell, Klaver, et al. 2003; Howard et al. 2003; Sederberg et al. 2003; Jung et al. 2006; Mainy et al. 2007), and sensorimotor processes (Crone et al. 1998; Pfurtscheller et al. 2003; Szurhaj and Derambure 2006), especially by means of human intracranial recordings, which provide direct electrophysiological measurements from well-defined cerebral structures.

Thus far, however, there have yet been very few reports of local decreases in gamma activity in relation to cognitive processing. Negative GBRs, or gamma-band suppressions (GBS), have been reported in scalp magnetoencephalographic (MEG) recordings (Hirata et al. 2004); however, due to the limited spatial resolution of scalp MEG recordings, these observations could not be precisely linked with specific brain areas. In intracerebral recordings, though GBS has been reported in the periphery of the primary visual cortex in response to foveal presentation of visual stimuli (Lachaux et al. 2005), up until very recently, stimulus-induced energy decreases have been habitually and almost exclusively observed in the alpha and lower beta ranges (<20 Hz), these frequency bands known to be negatively correlated with cortical recruitment (Crone et al. 1998; Pfurtscheller et al. 2003). Such absence of reported GBS is surprising, as one might have predicted that local neural communication might decrease in cortical regions not relevant to ongoing cognitive processes, both in low-level sensory areas and high-level structures, particularly the frontal cortex.

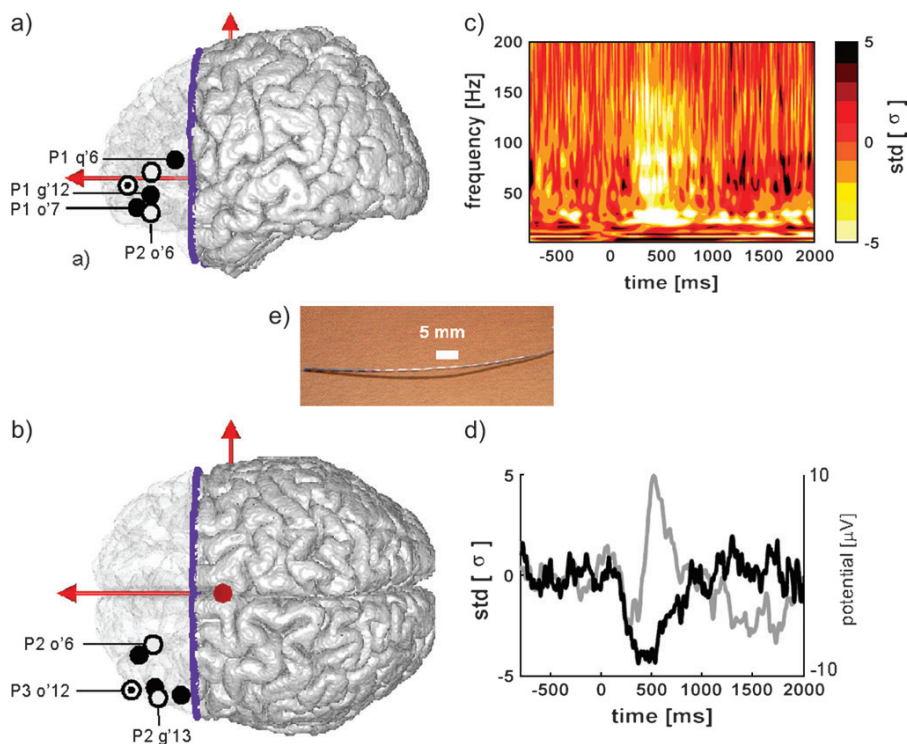
This study reports a clear example of GBS in the prefrontal cortex during a high-level cognitive task. We analyzed intracranial electroencephalographic (EEG) signals from epileptic patients implanted on therapeutic grounds with depth electrodes while they performed reading tasks emphasizing visual, phonological, or semantic processes under different attention conditions. Time-frequency (TF) analysis of the cortical signals revealed a negative GBR in the ventral lateral prefrontal cortex.

### Materials and Methods

#### Subjects

The 3 participants in the study (P1, P2, and P3) were women, right-handed, native French speakers and aged 25, 39, and 26 years. All 3 were candidates for surgery for their drug-resistant partial epilepsy. Magnetic resonance imaging was normal in P3 but showed a left hippocampal sclerosis with left posterior parietal atrophy in P1 and a left hippocampal sclerosis in P2.

As the location of the epileptic focus could not be identified using noninvasive methods, intracerebral recordings were made from these by means of stereotactically implanted multilead depth electrodes (SEEG), an example of which is shown in Figure 1. These recordings indicated that the epileptogenic foci were located in the left anteromesial



**Figure 1.** Transient deactivation in the ventral lateral prefrontal cortex during single word reading. Left panels show the localization of the 5 VLPFC sites showing stimulus-induced deactivations in the STRINGS experiment, projected onto the lateral and top view of a 3D reconstruction of the Montreal Neurological Institute single-subject magnetic resonance imaging. Patients are coded by colored symbols; the site names refer to Table 1. The figure also shows site q'6, in Broca area of patient P1, where a stimulus-induced activation was found. (c) TF representation of the energy modulation induced in site o'7 (P1) by words in the STRINGS experiment (semantic condition); for each frequency, the energy is expressed in units of the standard deviation of the (−200:−100 ms) prestimulus period. (d) Time course of the evoked potentials (in gray) and the energy modulation (in black) in the (20–150 Hz) frequency band (in standard deviation of the [−200:−100 ms] prestimulus period), same site and condition as in (c). Note that the deactivation can only be seen in the energy profile not in the evoked potential. (e) Multisites depth electrode.

temporal cortex for P1 and P2 and in left anterior temporal cortex for P3.

Selection of implanted sites was made on purely clinical grounds with no reference to the present experimental protocol. The patients had previously given their written informed consent to participate in the experiment.

#### Electrode Implantation

For each patient, 10–13 semirigid electrodes (see Fig. 1) were implanted in cortical areas suspected of being the origin of seizures. For each patient, these areas covered parts of the mesial and lateral temporal cortices as well as regions of prefrontal cortex. Each electrode had a diameter of 0.8 mm and comprised, depending on the target region, between 10 and 15 two-millimeter-long contacts, spaced 1.5 mm apart (Dixi, Besançon, France). Electrode contacts were identified on the patient's individual stereotactic scheme and then anatomically localized using the proportional atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux 1988).

#### Experimental Paradigms

The patients successively performed 2 experimental tasks. In the first task (STRINGS), the patients were presented with strings of characters that either formed words (“semantic” condition), pseudowords (“phonological” condition), or consonant strings (“orthographic” condition). Each string was presented for 2 s, before a 1.5-s (on average) period during which they had to indicate by means of a response button with their left index finger whether 1) the words were names of living or non-living entities (semantic condition), 2) the pseudowords ended with vowel sounds (e.g., gurdo) or consonant sounds (e.g., ziple) (phonological condition), and 3) the consonant strings contained the

same letter twice (orthographic condition). Each patient completed 13 blocks, each consisting of one series of each stimulus type with 20 consecutive stimuli per series (i.e., 60 per block).

The second task (STORIES) was designed to mimic more natural reading conditions and study the effect of attention on reading. The patients were presented with a succession of words, some printed in green type others in red (type color displayed in random order). Each color told a different story, and the patient had to attend to and remember only one of the 2, the green or the red. Each story was 200 word long. There was one attended story per block and 6 consecutive blocks. The attended color changed with each new block. The patient had to retell the experimenter the attended story at the end of each block. Word presentation subtended 2.1 degrees of eccentricity horizontally. On average, words were presented for 100 ms every 700 ms. This task was taken from an earlier evoked potential study (Nobre et al. 1998) and adapted to slightly longer interstimuli intervals.

#### Recordings and Stimulation

The SEEG studies were performed extraoperatively according to our routine procedure (Kahane et al. 2004). Intracerebral recordings during the experimental paradigm were obtained using an audio video EEG monitoring system (Micromed, Treviso, Italy), allowing for the simultaneous recording of 63 depth EEG channels sampled at 512 Hz [0.1–200 Hz bandwidth]. The experiment was conducted 4 days after electrode implantation. One of the contact sites in the white matter was chosen as reference.

#### TF and Evoked Potential Analysis

For each single trial showing no sign of epileptiform activity, bipolar derivations computed between adjacent electrode contacts were

analyzed 1) using the standard evoked potential procedure and 2) in the TF domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelets (Tallon-Baudry et al. 1997). This convolution provided for each trial a TF power map  $P(t, f) = |w(t, f) * s(t)|^2$ , where  $w(t, f)$  was for each time  $t$  and frequency  $f$  a complex Morlet's wavelet  $w(t, f) = A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(2i\pi ft)$ , with  $A = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2}$  and  $\sigma_t = 1/(2\pi\sigma_f)$  and  $\sigma_f$  a function of the frequency  $f$ :  $\sigma_f = f/7$ . The investigated frequency range was 1–200 Hz. These TF maps were then averaged across all trials in a given experimental condition. In the figures, these maps are normalized for visualization purposes following procedures described in the legends.

TF maps were used to identify recording sites with negative GBRs (i.e., with a lower energy level in the gamma-band after vs. before stimulus presentation, when comparing spectral energy averaged across the trials) and for each such site to define a TF region of interest (TFROI) centered on the peak of this negative response. For reasons explained at the beginning of the Results, TFROI had a broad frequency extent (20–150 Hz) (adjusted to the frequency extent of negative responses), and their duration was set to 100 ms.

### Statistical Analysis

For each site with a negative GBR, pre- and poststimulus energy levels were compared statistically with Wilcoxon tests in each experimental condition: the Wilcoxon test is a nonparametric equivalent of a paired  $t$ -test comparing in this case, across the trials, the average energy in the TFROI (frequency extent = [20–150 Hz], duration = 100 ms, centered on the peak of the negative GBR identified in TF maps), with the energy measured in a tile of similar frequency extent (20–150 Hz) over a 100-ms prestimulus baseline period (from –200 ms to –100 ms). To correct for multiple comparisons (Bonferroni correction, number of sites  $\times$  number of experimental conditions [STRINGS {3} + STORIES {2}]), significant activations and deactivations were defined by a  $P$  value less than 0.002.

The effect of experimental condition in each TFROI (i.e., semantic vs. phonological condition in the STRINGS experiment) was investigated via a Kruskal–Wallis nonparametric analysis (in the text: KW) comparing the energy values measured in each trial of the 2 conditions in the TFROI (correction for multiple comparisons as for Wilcoxon tests).

EEG signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed at the INSERM U821 laboratory.

## Results

### Behavioral Responses

In the STRINGS experiment, the percentage of correct responses was generally high in all 3 tasks (semantic: P1, 89%; P2, 99%; P3, 99%; phonologic: P1, 91%; P2, 92%; P3, 88%; orthographic: P1, 92%; P2, 95%; P3, 95%). An analysis of reaction times showed that in general responses were faster in the semantic task [semantic: P1, mean reaction time = 1000(standard deviation = 260 ms); P2, 780(200); P3, 1000(230); phonologic: P1, 1210(290); P2, 990(320); P3, 1550(300); orthographic: P1, 1160(290); P2, 1450(310); P3, 1450(300)]. In the STORIES experiment, the debriefing sessions following each block clearly indicated that patients had read the target story, captured its global meaning, and were able to tell the correct sequence of events.

### Electrophysiological Responses

STRINGS experiment: TF analysis and statistical comparison between pre- and poststimulus energy level in the gamma band revealed 5 sites with negative GBRs (P1, o'7, g'12; P2, o'6, g'13; P3, o'12, see Table 1). While, in each patient, electrodes sampled widely distributed portions of the frontal lobes, such deactivations were found exclusively in the anterior portion of the left ventral lateral prefrontal cortex, extending mostly

**Table 1**

Anatomical locations of each site of interest

Patient	Site name	Talairach (mm)	Anatomical region
P1	o'7	–30, +46, –11	Mid frontal gyrus (BA 10–11)
P1	g'12	–47, +37, –5	Inf. frontal gyrus (BA 47–10)
P1	q'6*	–50, +23, +11	Inf. frontal gyrus (BA 45) [Broca, pars triangularis]
P2	o'6	–25, +39, –14	Inf. frontal gyrus (BA 47)
P2	g'13	–51, +36, +6	Inf. frontal gyrus (BA 45–46)
P3	o'12	–49, 49, 0	Mid frontal gyrus (BA 10–46)

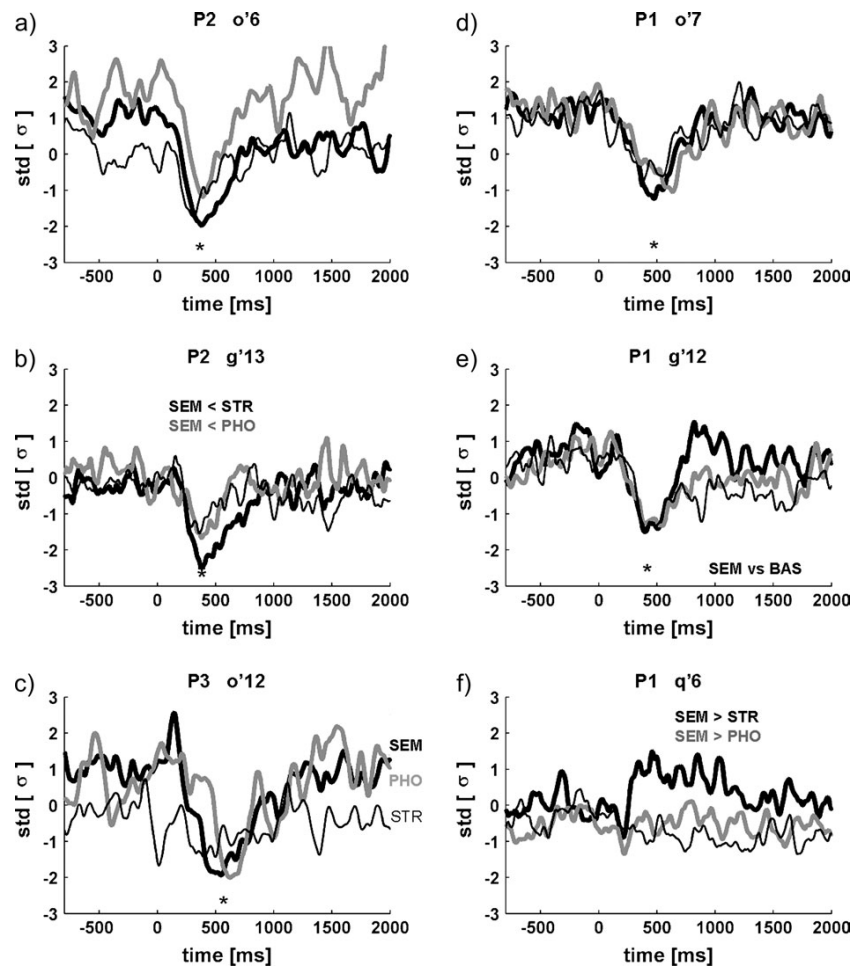
The time intervals specified correspond to the intervals during which the energy in the 20–150 Hz band was significantly lower (Wilcoxon,  $P < 0.0001$ ) than in the 200 ms preceding the stimulus. The values are for the semantic condition in the STRINGS experiment and for the attention condition in the STORIES experiment. The \* star sign indicates an activation, not a deactivation.

over Brodmann areas (BAs) 10, 47 and over portions of BAs 11, 46, and 45 (see Table 1 and Fig. 1). These negative responses occurred concurrently with positive GBRs (stimulus-induced energy increases) in frontal regions often associated with reading or attentional processes, such as Broca's area (see site q'6 [P1] and r'7 [P2]; see Fig. 2 and supplementary Fig. 1) and the dorsolateral prefrontal cortex (see site g'14 [P3] in supplementary Fig. 1). Overall, across the 3 conditions, there were 9 frontal lobe bipoles with significant positive GBRs (P1, 3; P2, 1; P3, 5), whereas 25 showed no significant response (positive or negative) (P1, 7; P2, 11; P3, 7).

These responses were easily characterized by their TF maps (Fig. 1, and supplementary Fig. 1): the presentation of the letter strings induced a significant energy decrease in a broad frequency range (>20 Hz), including, in addition to gamma, the high beta band. Although the beta and gamma ranges have been shown to be functionally dissociated in several studies, including studies from our group, the similarity of the effect in the 2 frequency bands did not allow us to consider them separately in the present case.

Figure 2 shows, for each site, the energy modulation induced in each condition of the experiment by letter strings in the 20–150 Hz range. For comparison purposes with a “neutral state,” the energy has been normalized with respect to a 3-min period of rest that followed the experiment (Fig. 2) (through  $z$ -transform using mean and standard deviation of the energy measured during rest). This normalization aimed to determine whether stimulus-induced gamma suppression corresponded to 1) a return to rest level, that is, the transient interruption by stimulus onset of task-specific prestimulus (but not present at rest) neural activity—in which case the suppression should translate to a return to zero (rest level) in the graphs of Figure 2—or, rather, 2) an active suppression bringing energy level below rest value, that is, the interruption of a nontask-specific process, but which is simply part of the brain's general ongoing activity—in which case the suppression should translate in Figure 2 into a negative deviation from 0. As can be seen in the figure, the effect observed is not a return to rest level but an actual energy suppression relative to rest. The above normalization was also chosen to highlight possible baseline shifts in gamma-band energy relative to rest, that is, energy decreases (or increases) sustained throughout the task, relative to the level measured at rest, outside the context of the task. These should be differentiated from stimulus-induced responses, which are transient variations due to the stimulation. As can be seen in Figure 2, there were no baseline shifts in the present experiment, as prestimulus energy levels did not deviate from values measured at rest.





**Figure 2.** Deactivations in response to letter strings presentation in the STRINGS experiment. Each plot represents the time course of the energy recorded in the (20–150 Hz) frequency band in one of the 3 experimental conditions (bold black: semantic; black: orthographic; bold gray: phonological), the energy is expressed in standard deviations from the energy level recorded during a 3-min rest period that followed the experiment, and the zero value corresponds to the mean energy at rest. Stars signal significant negative peaks in the 3 conditions (Wilcoxon comparison with [–200 ms:–100 ms] prestimulus energy level). In graph (b), this negative peak was significantly stronger in the semantic condition than in the orthographic and phonologic conditions (standard error of mean (SEM) < STR, SEM < PHO, Kruskal–Wallis comparison). For comparison purpose with these deactivations, graph (f) shows a significant energy increase observed in the same frequency band in a slightly posterior site in the inferior frontal gyrus, in Broca’s area pars triangularis (P1, q’6; [50, +23, +11]); this increase occurred only in the semantic condition.

As is evident from Figure 2, the deactivation time course was fairly reproducible across patients and recording sites, with a gradual energy decrease starting between 150 and 350 ms after stimulus onset and a negative peak at around 500 ms followed by a gradual return to baseline level at latencies ranging between 650 and 950 ms. In particular, the return to baseline was not faster in the semantic condition associated with faster reaction times. This “V”-shaped energy suppression curve was thus reproducible across the 3 experimental conditions, although, in one patient (P2, g’13), it was stronger in the semantic condition than in the phonological and orthographic conditions (Kruskal–Wallis comparison).

**STORIES experiment:** This second experiment tested whether negative GBRs were attention dependant. As expected from the previous results, negative stimulus-induced deactivations were also found in this second reading experiment, at least for attended words: in 3 sites (o’7 and g’12 in P1; g’13 in P2, see Table 1), all part of the group of 5 sites previously described

(Fig. 3). At these 3 sites, the deactivation frequency range and timing were similar in both the STORIES and STRINGS experiments. However, observed deactivation was function of the subjects’ attention levels, as unattended words failed to trigger gamma-band energy suppression. In effect, we observed no significant difference between pre- and poststimulus gamma-band energy for unattended words.

As in the STRINGS experiment, the comparison with post-task rest level (Fig. 3) revealed that the observed GBS brought the energy value below its rest level, eliminating the possibility of it being due to the transient interruption of a prestimulus process specific to the task. We observed one exception (P1, g’12), where the gamma-band energy in the intratask baseline (recorded during the 100 ms preceding the stimulus) was itself above the level in the rest block.

The online supplementary data present results from 3 additional patients recorded during slightly similar tasks in the same brain structures. These results largely confirm the

observations presented above of a transient energy suppression in a broad gamma band in response to words stimuli during reading, dependant upon the subjects attention and localized in the ventral lateral prefrontal cortex (see supplementary Materials).

### Discussion

Our results evidence a transient suppression of activity in the left ventral lateral prefrontal cortex (BA 47/11) during the active processing of letter strings, including words. This suppression peaked around 500 ms after stimulus presentation and occurred only for attended stimuli. These findings suggest a flexible mechanism to interrupt transiently local neural communication in cortical regions not relevant to the task-at-hand.

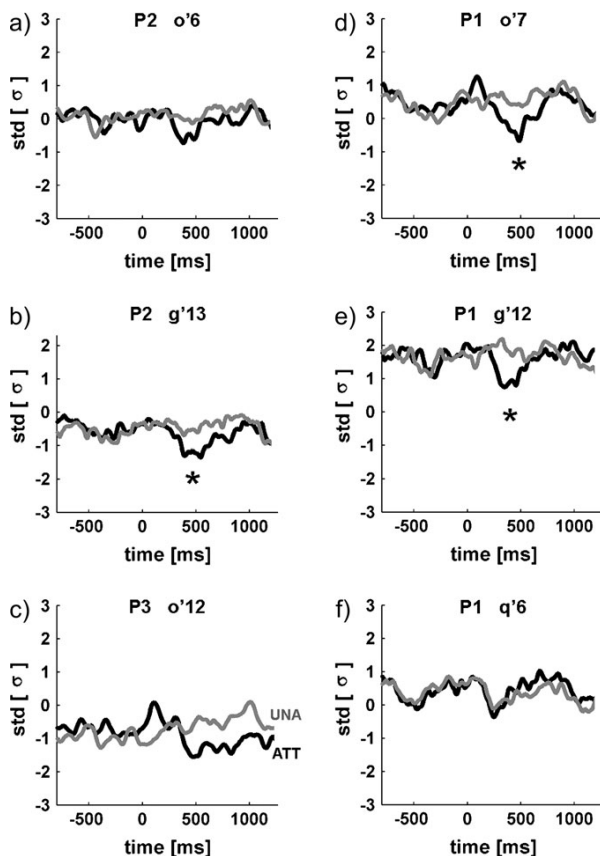
Energy recorded in the gamma range by intracranial EEG electrodes is extremely sensitive to the degree of local synchronization within the recorded neural population, indicating that energy decreases correspond to local desynchronization. En-

hanced gamma-band synchronization has been proposed as a mechanism facilitating communication between neighboring neurons participating in the formation of transient neural networks (Fries 2005) and mediating the influence of a given local neural population on distant cortical regions (Varela et al. 2001). In particular, gamma-band synchronization has been proposed as a gain control mechanism contributing to attentional selection (Salinas and Sejnowski 2001). Conversely, transient interruption of gamma synchronization might be an efficient way of shutting down local neural communication, disassembling local neural networks, and reducing the influence of a given cortical region on the rest of the system. A prediction would be that this mechanism should be quite general and observed throughout the brain. However, to our knowledge and quite surprisingly, these results constitute the first direct observations of such high-frequency neural deactivations in a high-level human brain area. This might be partially explained by the fact that such effects can only be revealed through the rare conjunction of focal intracranial electrophysiological recordings in humans from high-level brain areas during cognitive tasks and EEG spectral energy quantifications. Although there have been numerous intracranial EEG studies in humans performing cognitive tasks (Lachaux et al. 2003), common analysis techniques focusing on the evoked potentials is not best suited to detecting decreases in neural activity relative to a baseline level, as evident from Figure 1. As more and more studies using the above-exposed conjunction, evidence of stimulus-induced GBSs might start accumulating.

There is an obvious parallel between the effects reported here and task-induced metabolic deactivations (TIDs) found in fMRI and PET studies, which refer to regional decreases in blood flow or oxygen consumption during an active task relative to a "resting" or "passive" baseline (Gusnard and Raichle 2001). Despite their possible importance for cerebral functional organization, relatively little is known about the neural phenomena underlying TIDs or about their dynamics. In particular, original studies of TIDs, which used block-design paradigms and compared metabolic activity during "task" versus "rest" blocks (e.g., Shulman et al. 1997; Mazoyer et al. 2001) have mostly emphasized sustained deactivations observed over an entire task. However, because the cognitive subprocesses associated with specific brain regions are usually transient and mediated by neural activations lasting a couple of hundreds of milliseconds or less, it is logical to infer that deactivations should also exist at this shorter timescale and play a major functional role in cognition.

Our knowledge about TID would be greatly augmented if a strong correspondence was established between TID and GBS. Considering recent evidence that gamma-band activations coincide spatially with regional blood oxygenation level-dependent (BOLD) increases (Niessing et al. 2005; Lachaux et al. 2007), one might assume that GBS should be associated with BOLD deactivations relative to rest. Still, this putative symmetry may be wrong if gamma suppression is an active mechanism associated with metabolic demands.

As we could not test this hypothesis directly with fMRI data from the same patients, or in the same task, we searched for reading-induced ventral lateral prefrontal cortex (VLPFC) deactivations in the fMRI/PET literature. We found that, in general, most fMRI studies have contrasted BOLD signals between active conditions, involving for instance semantic versus phonological processing (Pugh et al. 1996), and may thus have failed to detect deactivations relative to rest that do



**Figure 3.** Effect of attention on the VLPFC responses in the STORIES experiment. Same presentation as in Figure 2 but for responses to attended (black) and unattended (gray) words in the STORY experiment. Each plot represents the time course of the energy recorded in the (20–150 Hz) frequency band. Stars signal significant peaks of deactivation relative to the (–200–100 ms) prestimulus period (Wilcoxon test) for attended words. Unattended words induced no significant deactivation, and at all latencies indicated by star signs, energy was significantly lower for attended versus unattended words (Kruskal–Wallis comparison). Figure (f) shows the response to attended and unattended words in Broca's pars triangularis (P1, q'6), with no significant deactivation or difference between the 2 conditions.

not differ between visual, phonological, and semantic tasks. Nevertheless, there have been reports of fMRI deactivations in BA 47/11 during reading: Shulman et al. (1997) reviewed 9 PET studies to determine the consistency of blood flow decreases in active visual tasks relative to passive viewing and observed that reading tasks induced activation decreases in the VLPFC region described in the present study (and referred to as BA 47/10). Another meta-analysis study (Mazoyer et al. 2001) tried to summarize fMRI/PET deactivations induced by several tasks (including language tasks, visual discrimination, mental calculation, or mental imagery) relative to conscious resting state and revealed a network involving predominantly mesial frontal structures, precuneus, angular, and posterior cingulate gyrus—but also, if to a lesser extent, BA 47/11.

One should also emphasize that the short duration of the VLPFC gamma suppression might evoke only weak BOLD reductions. The phenomenon we describe is a transient negative response to the stimulus (an “event-related suppression”), which should be differentiated from a baseline shift, that is, a sustained suppression of activity throughout the task (task-induced deactivations). fMRI or PET task-induced deactivations have often been observed in block-design protocols comparing the overall BOLD signal at rest versus task, as in the 2 meta-analysis studies cited above; as such, they were necessarily more sensitive to baseline shifts than to transient stimulus-induced negative responses. The latter kind of deactivation can be detected using fMRI event-related paradigms, and 2 such studies have found evidence for transient, event-related suppressions (Slotnick et al. 2003; Deary et al. 2004). Such transient suppressions have been observed in visual tasks in the precuneus (Deary et al. 2004) and in visual cortex (Slotnick et al. 2003) in relation to inhibitory effects of visual attention on neural representation of unattended stimuli. These event-related TIDs extended over the course of seconds and could not be associated with precisely timed processes because of the limited time resolution of fMRI. However, we believe that fMRI counterparts of the suppression effects reported in this study are more likely to be identifiable in event-related fMRI paradigms than in block-design paradigms.

In summary, there are indications, but certainly no definitive evidence, that the GBS reported here in the VLPFC might correspond to TIDs found in PET and fMRI.

Why would BA 47/11 deactivate during reading? A first interpretation is that this region is involved in verbally mediated thought. This possibility was explicitly proposed by Shulman et al. (1997) in interpreting the stronger PET activation of this region during passive fixation relative to reading tasks. This was also suggested by Mazoyer et al. (2001), who emphasized that conscious rest episodes, during which they found enhanced VLPFC activity relative to tasks, are most frequently associated with inner speech (as reported by experiments’ participants; Mazoyer et al. 2001). This is consistent with the immediate proximity of VLPFC to several language areas, including Broca’s area. Further, BA 47/11 has been associated in several studies with semantic memory: it might be involved in accessing, maintaining, and manipulating semantic representations (Gabrieli et al. 1998; Poldrack et al. 1999; Fletcher and Henson 2001; Otten et al. 2001). A region subserving semantic storage might conceivably be recruited by verbally mediated thought. In this context, GBS would correspond to a transient interruption of the ongoing background thinking process, serving to maximize receptivity to new verbal information. Such interruption should

bring gamma energy below rest level and would cease as subjects stop attending to stimuli and the internal monologue resumes. Clearly, numerous control experiments would be needed to confirm this hypothesis; in particular, the suppression of verbally mediated thought should not just occur during language tasks but possibly also during any attention-demanding task; this could be tested in subsequent, nonverbal, experiments.

This last point relates directly to the question of whether the deactivations we observed were task specific or nontask specific (Gusnard and Raichle 2001), which were difficult to test because both of our tasks engaged primarily language-related functions. Task-specific deactivations are assumed to be modality specific and most often found in sensory or motor cortices (McKiernan et al. 2003; Lachaux et al. 2005). In contrast, task-unspecific decreases are most often found in cortical areas involved in higher level cognitive processing (Gusnard and Raichle 2001; McKiernan et al. 2003). The fact that the deactivation also occurred in response to nonsemantic material, the consonant strings, may suggest that it was not specific of the task; however, this control task involved mental counting and therefore inner speech. Also, the deactivation was sometimes stronger in the semantic condition than in the phonological condition; however, it is not clear whether this could be attributed to a variation in the specific process at hand or to a difference in attentional load between the 2 conditions.

A further interpretation of the VLPFC deactivation is that it provides an unspecific emotional gating aimed at inhibiting adverse emotional signals to maximize the level of performance. This was proposed by Pochon et al. (2002) to explain the deactivation observed in fMRI during a *n*-back memory task, who motivated their interpretation by the proximity of the limbic system. Our data were not sufficient to support or invalidate this hypothesis. We expect further studies will test this possibility.

The timing of the observed GBS is in itself intriguing: despite the fact that the stimulus presentation duration (2000 vs. 100 ms) and interstimulus interval (700 vs. 3500 ms) were very different in the 2 experimental conditions, STRINGS and STORIES, the time course of the deactivation was similar, with a peak around 500 ms in all cases. Also, reaction times in the 3 tasks of the STRINGS experiment were different, faster for the semantic task, and, still, the timing of the deactivation did not change across tasks. This raises the question of why the deactivation would not last during the entire processing of the stimuli? The GBS seems like a reflex phenomenon with a fixed timing and a rapid, automatic return to baseline. What would happen if 2 words were presented in rapid succession? If there is a limit to how fast 2 GBS cycles can follow each other (a refractory period), then we would expect the second stimulus failed triggering suppression of gamma-band activity and therefore be processed as unattended words in the STORIES experiment. This might potentially translate in poor processing by the subject, as in the well-known attentional blink phenomenon (Raymond et al. 1992). Indeed, several authors have suggested that gamma synchrony may play a major role in this phenomenon (Fell et al. 2002; Kranczoch et al. 2005).

An additional question, which could not be answered here, is whether the VLPFC gamma suppression is necessary for words to be processed. At this point, we cannot think of an experiment that would demonstrate such a causal link. But, alternatively, it might be possible to induce an artificial transient suppression of activity in the VLPFC, with transcranial magnetic stimulation,



500 ms after word presentation and test the effect on memorization. Our results predict that words should be better memorized if followed by transcranial magnetic pulses.

### Supplementary Material

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

### Notes

We thank Valérie Balle, Patricia Boschetti, Carole Chatelard, Véronique Dorlin, Eliane Gamblin, and Martine Juillard for their invaluable help. Benjamin Schoendorff provided very helpful comments on the manuscript. JPL was supported by the Fyssen foundation. JJ was supported by a grant from the Ligue Française contre l'Épilepsie. NM was supported by a grant from the DGA, France. *Conflict of Interest:* None declared.

Address correspondence to Jean-Philippe Lachaux, Mental Processes and Brain Activation, INSERM, Unité 280, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 452, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France. Email: lachaux@lyon.inserm.fr.

### References

- Brovelli A, Lachaux JP, Kahane P, Boussaoud D. 2005. High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *Neuroimage*. 28:154–164.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Sieracki JM, Wilson MT, Uematsu S, Lesser RP. 1998. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain*. 121(Pt 12):2271–2299.
- Deary IJ, Simonotto E, Meyer M, Marshall A, Marshall I, Goddard N, Wardlaw JM. 2004. The functional anatomy of inspection time: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 22:1466–1479.
- Fell J, Fernandez G, Klaver P, Elger CE, Fries P. 2003. Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Res Brain Res Rev*. 42:265–272.
- Fell J, Klaver P, Elfidil H, Schaller C, Elger CE, Fernandez G. 2003. Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization? *Eur J Neurosci*. 17:1082–1088.
- Fell J, Klaver P, Elger CE, Fernandez G. 2002. Suppression of EEG gamma activity may cause the attentional blink. *Conscious Cogn*. 11:114–122.
- Fletcher PC, Henson RN. 2001. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*. 124:849–881.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102:9673–9678.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 9:474–480.
- Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. 1998. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:906–913.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2:685–694.
- Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifuji S, et al. 2004. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *Neuroimage*. 23:46–53.
- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ. 2003. Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex*. 13:1369–1374.
- Jung J, Hudry J, Rylvlin P, Royet JP, Bertrand O, Lachaux JP. 2006. Functional significance of olfactory-induced oscillations in the human amygdala. *Cereb Cortex*. 16:1–8.
- Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Lachaux J, Rylvlin P. 2004. Invasive EEG in the definition of the seizure onset zone: depth electrodes. In: Rosenow F, Lüders HO, editors. *Handbook of clinical neurophysiology. Pre-surgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional neuroimaging*. Amsterdam: Elsevier. pp. 109–33.
- Krancioch C, Debener S, Schwarzbach J, Goebel R, Engel AK. 2005. Neural correlates of conscious perception in the attentional blink. *Neuroimage*. 24:704–714.
- Lachaux JP, Fonlupt P, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Baciú M. 2007. Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal: New insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Mapp*. 2007 Feb 1; [Epub ahead of print].
- Lachaux JP, George N, Tallon-Baudry C, Martinier J, Hugueville L, Minotti L, Kahane P, Renault B. 2005. The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage*. 25:491–501.
- Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P. 2003. Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris*. 97:613–628.
- Mainy N, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Lachaux JP. 2007. Neural correlates of consolidation in working memory. *Hum Brain Mapp*. 28:183–193.
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houde O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N. 2001. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*. 54:287–298.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. 2003. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*. 15:394–408.
- Niessing J, Ebisch B, Schmidt KE, Niessing M, Singer W, Galuske RA. 2005. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science*. 309:948–951.
- Nobre AC, Allison T, McCarthy G. 1998. Modulation of human extrastriate visual processing by selective attention to colours and words. *Brain*. 121(Pt 7):1357–1368.
- Otten LJ, Henson RN, Rugg MD. 2001. Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain*. 124:399–412.
- Pfurtscheller G, Graftmann B, Huggins JE, Levine SP, Schuh LA. 2003. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clin Neurophysiol*. 114:1226–1236.
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B. 2002. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99:5669–5674.
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. 1999. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*. 10:15–35.
- Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, et al. 1996. Cerebral organization of component processes in reading. *Brain*. 119(Pt 4):1221–1238.
- Raymond JE, Shapiro KL, Arnell KM. 1992. Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: an attentional blink? *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 18:849–860.
- Salinas E, Sejnowski TJ. 2001. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci*. 2:539–550.
- Sederberg PB, Kahana MJ, Howard MW, Donner EJ, Madsen JR. 2003. Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *J Neurosci*. 23:10809–10814.
- Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. 1997. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci*. 9:648–663.
- Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, Lenz FA, Crone NE. 2005. Electrocorticographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain*. 128:1556–1570.
- Slotnick SD, Schwarzbach J, Yantis S. 2003. Attentional inhibition of visual processing in human striate and extrastriate cortex. *Neuroimage*. 19:1602–1611.
- Szurhaj W, Derambure P. 2006. Intracerebral study of gamma oscillations in the human sensorimotor cortex. *Prog Brain Res*. 159:297–310.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. New York: Thieme.

- Tallon-Baudry C, Bertrand O. 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci.* 3:151-162.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Permier J. 1997. Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci.* 17:722-734.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Henaff MA, Isnard J, Fischer C. 2005. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex.* 15:654-662.
- Tanji K, Suzuki K, Delorme A, Shamoto H, Nakasato N. 2005. High-frequency gamma-band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks. *J Neurosci.* 25:3287-3293.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci.* 2:229-239.



**Troisième partie**

**Discussion générale**

**A**U TERME DE CE TRAVAIL, nous allons mettre en perspective les résultats de nos études avec la littérature sur le sujet, ainsi que les limites de nos études et les perspectives envisagées.

Le résultat principal des travaux menés concerne la mise en évidence de l'existence d'activités neuronales de haute fréquence spécifiques, corrélats de certaines fonctions exécutives chez l'homme. A l'aide d'une méthodologie permettant d'examiner l'activité cérébrale de façon fine, nous avons pu confirmer que ces activités sont effectivement générées au sein de multiples structures cérébrales frontales, qu'elles sont modulées par les contingences de chaque situation expérimentale, et qu'elles sont organisées temporellement. En d'autres termes, leur étude permet une forme de cartographie fonctionnelle cérébrale des fonctions exécutives étudiées. Cette cartographie dynamique peut être utilisée à des fins physiologiques dans des cas particuliers, mais elle ouvre également le champ des explorations cliniques que nous allons aborder.

## **Activités EEG haute fréquence au sein du lobe frontal humain**

Comme nous l'avons rappelé en introduction, chez l'animal, l'existence d'oscillations haute fréquence (>40 Hz) au cours de traitements sensoriels est bien établie (Singer, 1999; Engel *et al.*, 1997). Ces oscillations sont observées à divers niveaux d'analyse, depuis les enregistrements unitaires, multi-unitaires jusqu'aux signaux de LFP. Leur lien avec des activités cognitives, en particulier avec des mécanismes d'intégration sensorielle à large échelle ou des phénomènes attentionnels a justifié en partie l'engouement dont elles ont fait l'objet. Cela étant, pour des raisons historiques et méthodologiques bien compréhensibles, la majorité des travaux chez l'animal a concerné des systèmes sensoriels et/ou moteurs. La présence d'activités haute fréquence au sein du cortex préfrontal n'a donc pas été systématiquement étudiée. Plus récemment, ce type d'activités neuronales a été individualisé chez l'homme, en EEG de scalp ou en MEG, et encore plus rarement lors d'enregistrements intracrâniens évaluant des fonctions exécutives.

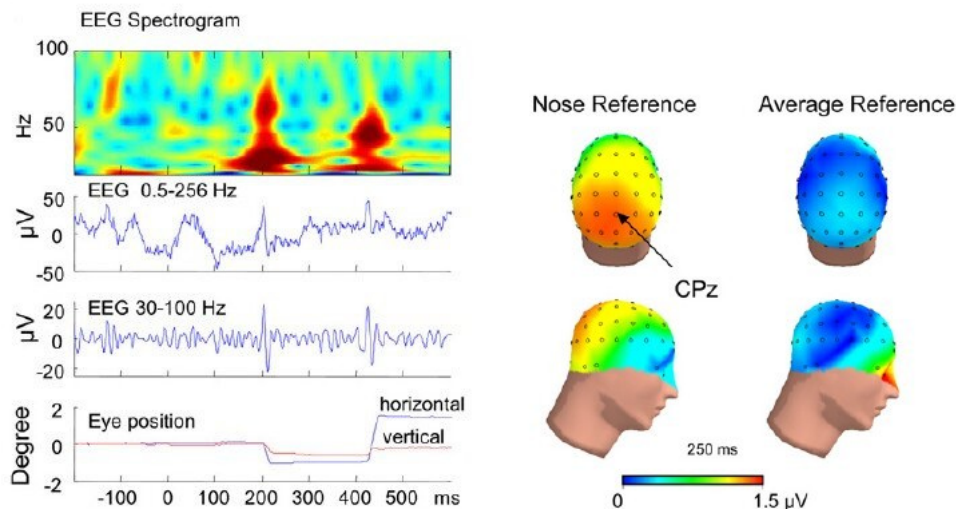
Ainsi, dans la période où nos études ont débuté (année 2003), la présence d'oscillations gamma au sein du lobe frontal chez l'homme ne constituait pas une évidence. La plupart des travaux menés en EEG de scalp ou en MEG étaient plutôt focalisés sur des composantes spectrales de plus basse fréquence, en particulier thêta, lors de paradigmes cognitifs. Par exemple, plusieurs équipes avaient mis en évidence une augmentation de puissance dans la bande thêta, plus particulièrement sur les électrodes EEG centrales, durant des tâches de mémoire de travail verbale, corrélées avec la charge en mémoire (Kahana *et al.*, 2001; von Stein et Sarnthein, 2000). Des cohérences dans la bande thêta entre les régions frontales et les postérieures lors du maintien en mémoire étaient observées (Sarnthein *et al.*, 1998). Ces activités thêta vraisemblablement néocorticales ont de fait été individualisées lors de tâches de mémoire de travail verbale chez l'homme en EEG intracérébral dans de multiples sites notamment frontaux (Raghavachari *et al.*,

2001). En dehors des régions néocorticales, certaines études ont montré que des rythmes thêta peuvent être enregistrés chez l'animal lors de tâches de navigation spatiale dans des structures limbiques comme l'hippocampe ou le gyrus cingulaire antérieur (Leung et Borst, 1987; Dragoi et Buzsaki, 2006). Chez l'homme, certains auteurs ont postulé que les activités thêta enregistrées en regard de la ligne médiane lors de processus cognitifs très divers (mémoire de travail, calcul mental, effort mental, processus attentionnels, résolution de problèmes, tâches de Stroop par exemple) sont générées au sein du gyrus cingulaire antérieur (Ishii *et al.*, 1999; Onton *et al.*, 2005). De fait, certaines études ont montré l'existence d'activités thêta chez l'homme en EEG intracérébral dans des tâches de reconnaissance de mots, de détection de cibles (Kahana *et al.*, 2001). Plus proche de notre seconde expérience, certaines études en EEG de scalp ont montré des activités thêta frontales [4-7 Hz] lors de la production d'erreurs dans des tâches générant typiquement des potentiels d'erreur (Luu *et al.*, 2004; Trujillo et Allen, 2007). Ces réponses sont calées sur la réponse motrice erronée, sont associées à l'ERN mais ne sont pas totalement évoquées. Luu suggère qu'une partie de cette réponse correspond à une modulation d'une oscillation thêta présente dans le rythme de fond au moment de l'erreur (Luu *et al.*, 2004). En 2007, Cohen et al. ont étudié les modulations spectrales induites par la présentation de feedback sur la performance des sujets. Les auteurs ont mis en évidence des réponses thêta [4-8 Hz] et gamma [21-29 Hz] en réponse au feedback modulées par la probabilité de gagner (Cohen *et al.*, 2007). Ces réponses concernaient des électrodes de la ligne médiane fronto-centro-pariétales mais la topographie n'était pas clairement précisée dans cette étude.

On rappellera néanmoins que quelques études assez rares avaient suggéré que les régions frontales étaient susceptibles de générer des oscillations dans la bande 40 Hz, en particulier liées à l'attention sélective auditive (Tiitinen *et al.*, 1993) ou à des mécanismes d'intégration visuelle (Basar-Eroglu *et al.*, 1996). Dans un autre registre, Tallon-Baudry et al. avaient mis en évidence une activité gamma en regard des régions fronto-centrales bilatéralement [24-60 Hz] durant le délai dans une tâche de mémorisation d'un objet visuel (Tallon-Baudry *et al.*, 1998).

La rareté des études mettant en évidence des oscillations gamma au sein des régions frontales est à mettre en parallèle avec les difficultés méthodologiques pour mettre en évidence des activités haute fréquence lors d'enregistrements de surface, en particulier dans les régions frontales. Les réponses EEG de haute fréquence enregistrées sur le scalp peuvent être sujettes à de nombreuses sources d'artéfacts biologiques, comme l'activité des muscles oculaires ou péri-oculaires, des muscles frontaux ou du fait de l'activité rétinienne. Ce débat a d'ailleurs été relancé très récemment par une étude de Yuval-Greenberg (Yuval-Greenberg *et al.*, 2008). Dans cette étude, les auteurs étudiaient les modulations spectrales induites par la reconnaissance d'objets visuels structurellement cohérents ou non. Les auteurs ont montré que la présentation d'objets cohérents induisait l'apparition de réponses gamma de haute fréquence et large bande, dans la gamme 200-300 ms post-stimulation, maximale dans la condition cohérente.

La latence de cette réponse était temporellement corrélée avec la survenue de potentiels correspondant aux déplacements des yeux de type micro-saccades de moins de 1° détectés par un "eye-tracker". La sommation de ces potentiels de latence variable à chaque essai suffisait à construire une réponse induite moyenne de large bande dans la gamme de temps où elle est communément observée. De façon particulièrement trompeuse, ces micro-mouvements étaient plus importants dans la condition cohérente que dans la condition incohérente, et expliquaient partiellement les différences inter-conditions des réponses moyennes. Ces résultats sont montrés sur la figure 0.1.



**FIG. (0.1) – Réponses gamma construites par des artefacts liées aux micro-saccades oculaires**  
 La partie gauche de la figure montre un exemple de réponse haute fréquence élémentaire large bande induite par des micro-saccades calées sur la présentation de stimuli visuels. Du haut vers le bas : représentation temps-fréquence, tracé EEG filtré de [0.5-256 Hz] et [30-100 Hz] puis timing du mouvement des yeux. La partie droite montre la topographie de la réponse moyenne avec une référence au nez (gauche) et moyenne (droite).

La distribution sur le scalp de ces réponses construites était variable en fonction de l'électrode utilisée, mais l'utilisation d'une référence moyenne faisait apparaître une réponse autour des yeux. S'il est clair que cette étude ne peut expliquer l'ensemble des spécificités topographiques et fréquentielles des modulations spectrales à travers les études de surface réalisées, elle incite néanmoins à la prudence pour la mise en évidence de réponses gamma frontales.

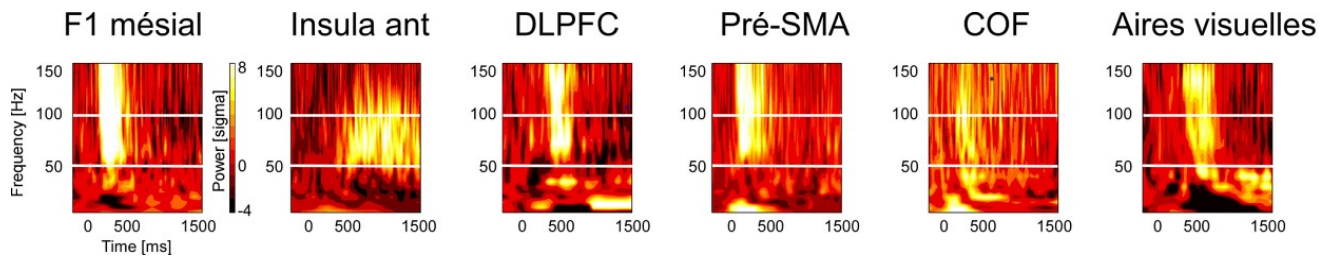
De plus, les effets de conduction volumique ainsi que la distance des sites générateurs limitent les procédés de localisation de source dans ces enregistrements de surface, si bien que la topographie précise de ces réponses ne peut être déterminée avec certitude.

Pour pallier à ces difficultés, les enregistrements intracrâniens apportent un bénéfice réel comme nous l'avons vu. Initialement, lorsque des réponses gamma frontales étaient individualisées avec ce genre d'approche, il s'agissait avant tout du cortex moteur primaire, du cortex prémo-

teur latéral ou mésial. Les premiers travaux en date étudiant la topographie fine des activités gamma au sein du système moteur lors d'enregistrements intracrâniens sont ceux de Crone et al. réalisés en 1998 (Crone *et al.*, 1998). Un des mérites de cette étude est d'avoir montré que ces activités haute fréquence liées à des mouvements étaient spatialement plus restreintes que les autres modulations spectrales induites (désynchronisation bêta et alpha concomitantes) et qu'elles pouvant s'étendre jusqu'à 100 Hz, bien au delà de la "traditionnelle" bande 40 Hz. Cette sélectivité topographique liée à la somatotopie était associée à une particularité fonctionnelle : les stimulations corticales avaient volontiers un effet lorsqu'elles concernaient les sites générateurs d'activité gamma. Ainsi, cette étude semblait suggérer que ces activités pouvaient constituer un bon marqueur de la fonctionnalité du cortex moteur.

En ce sens, nos études ont montré que des réponses EEG de haute fréquence large bande de 40 à 150 Hz sont observées dans la plupart des régions frontales explorées comme les régions motrices primaires, les régions prémotrices latérales et mésiales, la région de Broca, le cortex frontal dorso-latéral, le cortex orbito-frontal et même les régions fronto-polaires. L'ensemble de ces réponses n'est néanmoins pas montré dans nos études, qui se sont centrées sur les régions présentant les effets les plus reproductibles. Nos études confirment largement que ces activités neuronales sont largement réparties au sein du cortex frontal et constituent vraisemblablement des réponses ubiquitaires au sein du cortex cérébral. En sus du lobe frontal, nous avons mis en évidence des réponses de haute fréquence au sein du cortex insulaire antérieur, qui n'avaient jamais été décrites jusque-là. Ces résultats montrent que ces activités ne sont pas restreintes au cortex sensori-moteur où elles ont été le plus étudiées. Il est cependant clair que l'échantillonnage limité des explorations invasives ne permet pas de dresser un tableau exhaustif des sources génératrices d'activités oscillatoires cérébrales.

Nous n'avons pas observé de pattern de réponse spécifique d'une région cérébrale. On notera néanmoins qu'à l'instar des réponses décrites dans le système visuel, leur contenu spectral est large, s'étendant le plus souvent de 40 à 200 Hz (la fréquence d'échantillonnage ne permet pas directement d'étudier des composantes de plus haute fréquence), et qu'elles sont volontiers associées à des diminutions d'énergie des composantes de plus basse fréquence alpha et bêta concomitantes. Des exemples de réponses haute fréquence à travers différents patients et dans diverses structures sont montrées sur la figure 0.2. Là encore, ces observations n'excluent pas des spécificités au sein de certaines régions, du fait de l'échantillonnage limité de nos enregistrements.



**FIG. (0.2) – Exemples de réponses gamma induites pas des stimulations visuelles dans diverses structures cérébrales**

*La figure montre les cartes temps-fréquence moyennes obtenues en réponse à des stimuli visuels (feedback négatif de l'expérience 2) dans diverses structures cérébrales. F1 mésial = gyrus frontal supérieur mésial rostral à la pré-SMA ; Insula ant = insula antérieur ; DLPFC = cortex frontal dorso-latéral ; Pré-SMA = partie antérieure de la SMA ; COF = cortex orbito-frontal ; Aires visuelles = complexe occipital latéral.*

Dans la même période que nos enregistrements, d'autres études en EEG intracérébral ont montré des réponses gamma au sein du lobe frontal. Malgré la diversité des paradigmes utilisés et des fonctions visées, elles confortent la robustesse de ce type de réponse. A titre d'exemple, Sederberg et al. ont mis en évidence des activités gamma [44-64 Hz] au sein des régions limbiques, temporales néocorticales et frontales lors de l'encodage de mots (Sederberg *et al.*, 2003). En parallèle, notre équipe a également montré l'existence d'oscillations gamma lors de l'encodage de mots au sein des régions frontales, comprenant la région de Broca et plusieurs sites préfrontaux (Mainy *et al.*, 2007b). Dans un autre registre, l'équipe de Crone a montré l'existence d'oscillations gamma dans les régions frontales lors de processus linguistiques (Crone *et al.*, 2006).

## Intérêts de l'étude des activités EEG haute fréquence

La présence d'activités neuronales de haute fréquence frontales chez l'homme étant prouvée, il est naturel de se poser la question de l'intérêt de leur étude. En d'autres termes, quel aspect de la physiologie cérébrale révèlent-elles et en quoi se démarquent-elles d'autres activités neuronales ? Les arguments théoriques et ceux issus de l'expérimentation animale sont bien connus, mais qu'en est-il chez l'homme ?

Nos études n'ont pas été construites pour répondre directement à la question des bases neuronales de ces activités mais apportent néanmoins quelques clés sur leurs spécificités. Plus prosaïquement, quelles différences y-a-t-il entre modulations spectrales et d'autres index de l'activité neuronale comme des potentiels évoqués classiques ? La littérature neurophysiologique chez l'homme est dominée par l'étude des réponses évoquées observées à différents niveaux d'analyse (Polich, 2007; Rugg et Curran, 2007; Hillyard et Anllo-Vento, 1998). Celles-ci ont d'ailleurs apporté des renseignements cruciaux sur le timing et l'anatomie fonctionnelle des réseaux impliqués dans les fonctions cognitives humaines. Nos études au contraire ont mis l'accent sur

des modulations spectrales de haute fréquence. On notera néanmoins que la distinction entre réponse oscillatoire et réponse additive phasique évoquée est toutefois largement débattue, certaines études suggérant que les réponses évoquées n'émergent pas simplement par sommation de réponses de latence et polarité fixes par rapport à une stimulation, additionnées à l'activité de fond considérée comme du bruit (Sauseng *et al.*, 2007). Au contraire, certains travaux montrent que les réponses évoquées primaires sont générées par une superposition d'oscillations du rythme de fond qui remettent à zéro leur phase en réponse à des entrées sensorielles (théorie "phase resetting") (Makeig *et al.*, 2004). La différence cruciale entre ces différentes conceptions réside dans la part donnée à l'activité basale du cerveau : dans un cas, les stimulations génèrent une réponse additionnelle sur une activité basale considérée comme du bruit, dans l'autre, les stimulations ne font que moduler la phase du rythme de fond. Dans ce sens, il peut sembler artificiel de séparer réponses oscillatoires et réponses évoquées classiques. Cela étant, nos études ont mis l'accent sur des réponses oscillatoires induites, c'est à dire survenant à une latence et une phase variable par rapport aux stimulations, et se distinguent donc nettement des réponses évoquées.

Dès lors, qu'en est-il des différences entre réponses évoquées classiques de basse fréquence et activités haute fréquence induites de haute fréquence dans nos tâches ?

La première constatation est que les réponses évoquées sont spatialement plus largement réparties à travers l'anatomie que les réponses oscillatoires de haute fréquence. Nous n'avons pas répertorié l'ensemble des sites où des réponses évoquées ont été enregistrées dans les articles présentés. Une des raisons en est que malgré l'abondance de ces réponses évoquées, les modulations expérimentales étaient moins constantes et ne permet pas une systématisation à travers les patients. La diffusion des réponses évoquées intracérébrales par rapport à celles des réponses gamma est corroborée par de rares études en EEG intracrânien. Par exemple, Brovelli en 2005, ont cherché à dissocier les processus d'attention spatiale et de préparation motrice au sein du cortex frontal (Brovelli *et al.*, 2005). Les auteurs ont montré que les régions génératrices d'oscillation gamma différenciées pour ces deux conditions étaient plus restreintes que celles génératrices de réponses évoquées. Cependant, les régions présentant cet effet au sein de la bande gamma étaient le plus souvent co-localisées avec celles présentant un effet similaire en potentiels évoqués. D'autre part, les réponses gamma étaient le plus souvent à proximité de régions présentant un effet similaire lorsque ce paradigme était réalisé en IRMf.

Une seconde constatation est donc que les modulations expérimentales n'ont pas systématiquement le même effet sur les réponses évoquées de basse fréquence et les réponses gamma. Ainsi, la première expérience a avant tout montré que les réponses gamma [40 150 Hz] sont plus fortement modulées par l'attention que les réponses évoquées. Alors que 36 sites à travers les patients présentaient des modulations attentionnelles dans la bande gamma, seuls 9 de ces 36 sites présentaient des modulations des réponses évoquées. La sensibilité des analyses

spectrales pour évaluer le niveau d'attention est ainsi mise en évidence. Cette constatation est corroborée par plusieurs études en EEG intracrânien évaluant l'effet de l'attention. A titre d'exemple, Tallon-Baudry et al. en 2004 ont montré que l'attention modulait les réponses gamma [30 130 Hz] visuelles dans des périodes différentes dans le cortex occipital latéral et le gyrus fusiforme, alors que les réponses évoquées classiques dans ces régions étaient moins fortement modulées (Tallon-Baudry *et al.*, 2005). De façon intéressante, le sens de l'effet de l'attention était différent suivant les patients, en particulier dans les fenêtres temporelles tardives (300 ms). Cette constatation a été rapportée dans d'autres modalités sensorielles, comme la modalité somesthésique (Ray *et al.*, 2008).

Les différences topographiques et fonctionnelles entre ces deux types de réponse ne permettent pas néanmoins directement de déterminer laquelle est la plus "informative" sur une fonction donnée. Il est ainsi envisageable que ces deux types de réponse soient liés à des mécanismes différents mais liés, en particulier sur le type de traitement local réalisé par ces régions. Ce traitement est-il indispensable à la fonction étudiée? Là encore, aucune réponse directe ne peut être donnée. On notera néanmoins que plusieurs études ont montré que les sites générateurs d'oscillations gamma lors des tâches de langage ou motrices sont volontiers associés à un déficit fonctionnel lorsqu'ils sont transitoirement perturbés (par exemple lors de séances de stimulations corticales réalisées dans le cadre clinique) (Sinai *et al.*, 2005). Enfin, comme nous l'avons déjà mentionné, plusieurs études ont montré la relative concordance topographique entre les sources d'activité gamma et les variations du signal BOLD observé en IRMf, qui semble plus forte qu'avec les réponses évoquées (Lachaux *et al.*, 2007; Brovelli *et al.*, 2005).

Comme nous l'avons vu, la genèse des réponses gamma locales LFP que nous avons enregistrées semble impliquer un phénomène de synchronisation de populations neuronales locales comportant des interneurones. Cette synchronisation pourrait participer à un traitement actif particulièrement efficient localement et sur les populations connectées. Certaines des réponses évoquées, pourraient également être liées à un traitement actif, tandis que d'autres pourraient relever d'un mécanisme passif de transmission de l'information, non directement crucial à la fonction donnée. Ces hypothèses nécessitent clairement des confirmations expérimentales, étudiant précisément les conditions cellulaires nécessaires à la genèse de ces réponses.

Une dernière constatation concerne la facilité d'interprétation des données recueillies. Comme nous l'avons rapporté, les augmentations d'énergie haute fréquence ont volontiers un pattern simple, constitué d'une montée plus ou moins rapide et large bande de l'énergie suivie d'une décroissance de durée variable. En d'autres termes, il s'agit d'un pattern monophasique de durée variable. Les effets des conditions expérimentales sont donc assez simples à étudier. Au contraire, les réponses évoquées de basse fréquence, en particulier dans des paradigmes cognitifs complexes, sont volontiers constituées de plusieurs pics de polarité variable. Or, nous avons observé fréquemment des modulations différentes des composantes tardives (survenant après 300 ms) en fonction des conditions expérimentales. L'interprétation physiologique des



données est donc délicate dans ce contexte.

## **Apports de nos études à la compréhension des fonctions exécutives**

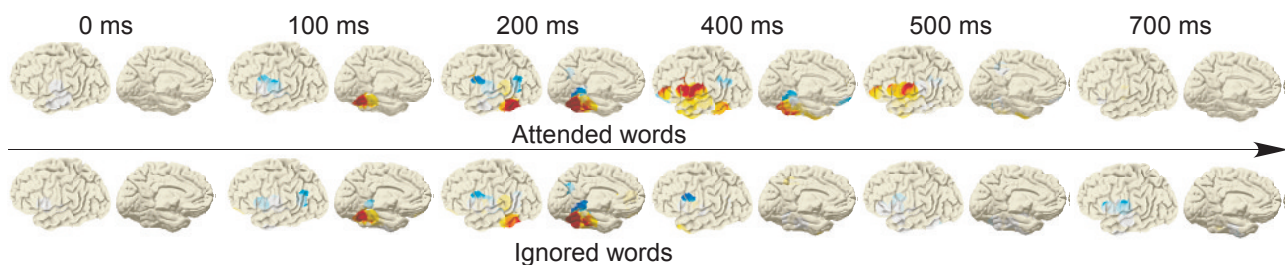
### **Effets top-down attentionnels sur la lecture de mots**

La première de nos études a donc porté sur les mécanismes neuronaux de l'attention portée sur des mots. La singularité de cette étude est d'avoir pu directement enregistrer les modulations attentionnelles de l'activité corticale au cours d'une tâche cognitive impliquant un large réseau. En effet, la majorité des études électrophysiologiques unitaires ou multi-unitaires réalisées chez l'animal et plus rarement chez l'homme en EEG intracrânien n'ont ciblé qu'une ou deux régions (Reynolds et Chelazzi, 2004) ; il s'agissait le plus souvent de sites au sein de la voie visuelle ventrale ou plus rarement dorsale. De ce fait, la profondeur de l'effet attentionnel à large échelle reste largement inconnue et est explorée à partir d'études indirectes comme l'IRMf ou la MEG.

Une des questions fondamentales classiques des études sur l'attention concerne le site du filtre attentionnel permettant la sélection des stimuli pertinents (Driver, 2001). Les mots présentés non attendus sont-ils filtrés dès les étapes précoces, par exemple au sein des voies visuelles extra-striées dès que l'identification de la couleur a eu lieu ou au contraire à des étapes plus tardives ? Nous montrons dans notre étude que l'effet de l'amplification attentionnelle est en fait graduel au sein du réseau de la lecture, modéré au niveau du gyrus fusiforme, s'accroissant au niveau du gyrus temporal inférieur et des régions temporales antérieures, pour devenir quasi complet au niveau des régions frontales. Ce filtre attentionnel n'est pas simplement binaire, obéissant à une loi du tout-ou-rien, mais plutôt différencié en fonction des régions. Dans notre cas, l'effet de l'attention était également tardif, se manifestant à partir de 400 ms environ. On ne peut exclure que d'autres structures soient modulées plus précocement, mais cette latence reste cependant tardive pour des régions visuelles extra-striées (Reynolds et Chelazzi, 2004; Muller et Keil, 2004; Hillyard et Anllo-Vento, 1998). Une explication alternative pourrait être liée à la condition pathologique des patients, l'épilepsie pouvant être source de troubles attentionnels intercritiques possiblement favorisés par le traitement. En fait, plusieurs arguments plaident en faveur d'une amplification top-down depuis les régions frontales vers les régions visuelles dès 200 ms après apparition d'un stimulus cible (Barcelo *et al.*, 2000; Tomita *et al.*, 1999). Nous pouvons donc supposer que l'amplification tardive des réponses pour les mots attendus à 400 ms reflète l'effet top-down depuis les régions frontales vers les régions visuelles extra-striées.

Plusieurs questions restent en suspens. En premier lieu, le destin des mots non attendus ne peut pas être précisé. Nous avons observé que ces mots sont susceptibles d'activer des régions impliquées dans des traitements phonologiques et sémantiques des régions temporales, en sus des régions visuelles extra-striées. S'agit-il d'une activation linguistique spécifique ou

d'une activation simplement lié à un traitement visuel? L'utilisation d'une condition contrôle avec des stimulations visuelles aurait pu permettre de lever cette ambiguïté. On notera néanmoins que dans l'étude de Mainy et al., ces régions n'étaient pas activées par des stimulations visuelles simples (Mainy *et al.*, 2007a); on peut donc supposer que dans notre étude, l'activation temporelle correspond effectivement à un traitement phonologique ou sémantique. En second lieu, notre étude a mis en évidence un effet neuronal top-down sur des modules spécialisés pour le langage. Nous n'avons néanmoins pas mis en évidence les sources de ce contrôle top-down. Plusieurs candidats potentiels sont les régions frontales dorsales et des régions pariétales de l'aire LIP (Corbetta *et al.*, 2008). L'implantation limitée des patients dans ces régions n'a pas rendu possible cette étude. D'autres études complémentaires sont indispensables pour répondre à cette question, permettant éventuellement de mettre en évidence une activation de ces régions concomitante ou préalable à l'activation de régions sensorielles modulées par l'attention.



**FIG. (0.3) – Effets de l'attention sur la lecture de mots**

*La figure montre l'activité gamma moyenne dans la bande [50 150 Hz] induite par la présentation de mots attendus (haut) ou ignorés (bas) à différents moments (temps 0 ms :apparition du mot). Les électrodes échantillonnant la même région anatomique à travers différents patients ont été regroupées pour calculer une moyenne. La couleur rouge désigne une augmentation de l'énergie, tandis que la couleur bleue désigne une diminution. L'intensité de la couleur est proportionnelle à l'énergie du signal.*

### **Evaluation des conséquences des actions et adaptation comportementale**

Dans la deuxième étude, nous avons étudié la topographie et le timing des réponses gamma frontales et insulaires induites par l'évaluation des conséquences des actions. Nous avons identifié un réseau de structures, non exhaustif, s'activant de manière assez soutenue et organisée dans le temps lors de la présentation de feedback. Cette étude montre clairement que les réponses gamma ne sont pas qu'impliquées dans l'attention portée sur des stimuli sensoriels simples mais pourraient constituer un marqueur d'activités cognitives plus général.

A nouveau, la particularité de notre étude est l'étendue des régions directement explorées. La plupart des régions identifiées dans notre étude l'avaient déjà été lors d'études antérieures, soit

en neuro-imagerie ou en EEG de surface chez l'homme, soit lors d'études électrophysiologiques chez l'animal, mais le plus souvent séparément (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Rushworth et Behrens, 2008). Ainsi, de façon intéressante, l'implication conjointe du gyrus cingulaire antérieur, du cortex orbito-frontal et du cortex frontal dorso-latéral est rarement rapportée, y compris dans les études en IRMf chez l'homme (Ullsperger et von Cramon, 2003; Walton *et al.*, 2004). On notera aussi que l'implication de la pré-SMA était relativement peu soulignée au profit de celle du gyrus cingulaire antérieur, qui tend à résumer l'ensemble des études en EEG chez l'homme (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Nieuwenhuis *et al.*, 2004). D'autre part, les distinctions fines entre cortex orbito-frontal mésial et latéral n'avaient jamais été directement mises en évidence. Enfin, le timing d'activation était peu connu, et surtout établi lors d'études en potentiels évoqués portant sur la FRN.

Le traitement des feedback implique de multiple processus : traitement sensoriel, attention visuelle, extraction de la signification pour la tâche en cours et comparaison avec le souvenir de la performance, réponse émotionnelle et enfin adaptation comportementale. Nous nous sommes affranchis des deux premières composantes avec la tâche contrôle. Néanmoins, le rôle exact de chaque structure dans cette chaîne n'a pas été testé dans cette étude qui visait avant tout à identifier un réseau et la hiérarchie temporelle au sein de celui-ci. Le rôle fonctionnel est donc avant tout inféré à partir des données de la littérature. Ainsi, il est vraisemblable que les activations du cortex orbito-frontal et de l'insula soient satellites de traitement émotionnels liés à l'évaluation des feedback ou à la médiation de réponses du système nerveux autonome (Wallis, 2007). A contrario, l'implication de la pré-SMA, du gyrus cingulaire antérieur et du cortex frontal dorso-latéral sont plus susceptibles de participer à la régulation de l'action via l'intégration de signaux motivationnels, cognitifs et émotionnels (Rushworth et Behrens, 2008; Watanabe et Sakagami, 2007). D'autres études sont nécessaires pour contraster directement le rôle de ces régions. En particulier, il pourrait être intéressant de corrélérer l'activation du gyrus cingulaire antérieur et du cortex frontal latéral avec un changement comportemental direct. En effet, notre étude a porté avant tout sur le versant "évaluation" du feedback puisque la correction comportementale n'était possible qu'ultérieurement. Il pourrait ainsi être intéressant au cours du même paradigme de dissocier temporellement évaluation de la performance et adaptation comportementale afin de tester le rôle précis de chaque structure. Enfin, la signification de l'implication de la pré-SMA reste énigmatique. Des signaux liés à l'attente d'une récompense ou à l'obtention d'une récompense ont été détectés chez l'animal dans une structure anatomiquement très proche, le SEF - Supplementary Eye Field - (Amador *et al.*, 2000; Uchida *et al.*, 2007b). Pour autant, les réponses de cette réponse sont contingentes de l'association entre un mouvement saccadique du regard et une récompense, suggérant qu'elle ne participe pas directement au traitement de la récompense, mais plutôt au processus de renforcement de l'action (Uchida *et al.*, 2007b). Un processus similaire pourrait avoir lieu au sein de la pré-SMA dans notre tâche. La connectivité de la pré-SMA suggère qu'elle participe à la régulation de

l'action motrice et qu'elle est peu impliquée dans le traitement direct des récompenses (tout au moins dans sa composante "hédonicité"). En fait, la gamme des processus dans laquelle cette région est impliquée est large, depuis des processus purement moteurs, à des tâches plus cognitives, comme l'estimation interne de durée (Coull *et al.*, 2004). Une des constantes à travers ces processus est la participation à la régulation et à la production de l'action dirigée vers un but, indépendamment de l'effecteur utilisé (Hoshi et Tanji, 2004; Rushworth *et al.*, 2004). La composante motrice prévalente de la performance pourrait ainsi expliquer l'implication de la pré-SMA lors du traitement des feedback, permettant un renforcement ou au contraire une modification du plan moteur. Une alternative pourrait être que l'activation de la pré-SMA soit liée à un rappel rapide du plan moteur induit par l'apparition du feedback. Dans les deux cas, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'implication de la pré-SMA lors du traitement des feedback ne dépend que la composante motrice de la performance ou si elle se généralise à d'autres actions dirigées vers un but.

### **Balance entre synchronisations et désynchronisations gamma lors des processus exécutifs**

En dernier lieu, nos études nous ont amené à décrire un phénomène rarement rapporté, à savoir l'existence de désynchronisations gamma lors de processus exécutifs. En d'autres termes, la réalisation de tâches cognitives impliquant un contrôle cognitif soutenu semble impliquer une balance entre synchronisations et désynchronisations gamma.

Malgré l'incertitude de la signification neuronale des suppressions gamma, cette balance entre phénomènes "positifs" et "négatifs" nous a fait établir un lien avec la littérature récente en neuro-imagerie. En effet, cette littérature est maintenant largement abondante en études montrant des diminutions du signal BOLD focales lors de tâches attentionnelles (Shulman *et al.*, 1997; Buckner *et al.*, 2008). Certaines de ces déactivations sont spécifiques d'une tâche, alors que d'autres semblent relativement non spécifiques et dessinent un réseau assez constant. L'importance fonctionnelle de ces déactivations est de mieux en mieux caractérisée. Dans le cadre de nos études, à titre d'exemple, il est montré que l'absence de ces déactivations est corrélée avec la survenue de suspensions de l'attention ou bien avec la survenue d'erreurs lors de tâches dirigées vers un but (Weissman *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2007). Cela étant, la résolution temporelle ne permet pas de mettre en évidence des modulations très transitoires de l'activité cérébrale, y compris lors de paradigmes évènementiels. En ce sens, nos études apportent une information de timing cruciale, montrant l'existence de désynchronisations transitoires induites par des stimulations et globalement reproductibles.

Là encore, plusieurs questions subsistent et pourraient donner lieu à d'autres études. En premier lieu, la constance de ces désynchronisations mériterait d'être testée au cours de plusieurs tâches. S'agit-il de phénomènes réellement indépendants de la tâche ou spécifiques? En se-

cond lieu, certaines des suppressions gamma semblent dépendantes de l'attention, comme nous l'avons montré dans la première expérience. S'agit-il d'un marqueur attentionnel en miroir des synchronisations gamma présentes dans d'autres régions? La réalisation de tâches impliquant une modulation paramétrique de la charge attentionnelle pourrait être intéressante dans ce contexte. En troisième lieu, quelle est la signification physiologique de réponses multiples, comprenant par exemple une réponse évoquée, une désynchronisation gamma et une modulation d'une autre composante fréquentielle? Le niveau d'étude que nous utilisons permet difficilement de répondre à cette question, qui nécessiterait des études au niveau cellulaire.

## Perspectives

Nos études ont montré que différents aspects des fonctions exécutives, à savoir les effets top-down de l'attention et l'évaluation des conséquences des actions génèrent des réponses de haute fréquence focales au sein de larges réseaux corticaux. Nous confirmons également que différents sites au sein du lobe frontal et de l'insula peuvent générer ce type d'activités neuronales. Ainsi, nos travaux conjointement à d'autres menés récemment montrent que ce type d'activité neuronale n'est pas spécifique d'une fonction sensorielle ou d'une région anatomique corticale, et pourrait de fait constituer un marqueur robuste de fonctions cognitives chez l'homme.

Au cours des chapitres précédents, nous avons suggéré différentes pistes permettant de compléter l'étude des fonctions exécutives chez l'homme. Au delà de ces applications physiologiques, l'étude des synchronies oscillatoires pourrait rentrer dans le champ des explorations cliniques. Il est clair qu'à l'heure actuelle, ces applications sont encore naissantes et suscitent beaucoup de questions, à la fois théoriques et expérimentales. Néanmoins, il existe maintenant des arguments assez directs suggérant que ces réponses sont associées à la fonctionnalité de régions corticales, en particulier pour l'étude du langage (Crone *et al.*, 2006). Ainsi, les stimulations corticales de régions générant des réponses oscillatoires haute fréquence lors des tâches de langage semblent induire des déficits fonctionnels (Sinai *et al.*, 2005; Towle *et al.*, 2008). D'autre part, ces réponses semblent volontiers respecter une organisation somatotopique pour la motricité ou la somesthésie attestant de leur spécificité. Il faut rappeler que les enregistrements intracrâniens constituent une méthode privilégiée pour leur identification, limitant potentiellement l'étude à des cas particuliers. Dans ce cadre, le mapping de ces activités pourrait constituer un complément ou un substitut de la stimulation corticale, plus particulièrement pour tester des processus brefs où l'effet de la stimulation corticale s'avère peu manifeste. La cartographie fonctionnelle fine réalisée chez des patients bénéficiant d'un enregistrement intracrânien pourrait servir à définir des régions à risque lors d'une cortectomie. Par exemple, il est bien connu que les lésions du cortex frontal dorso-latéral, plus particulièrement du côté gauche, peut induire des déficits de mémoire de travail ou dans la gestion des conflits cognitifs comme ceux de la tâche de Stroop. Ceux-ci pourraient faire l'objet de paradigmes adaptés à cette question.

D'autre part, l'étude des régions occipito-temporales impliquées dans la lecture pourrait être intéressante. Enfin, dans un autre registre, l'étude de la fonctionnalité de l'hippocampe et du cortex péri-rhinal impliqué dans l'encodage et volontiers altérée par l'épilepsie pourrait s'avérer intéressante. Dans tous les cas, il est nécessaire de corrélérer ce marqueur d'activation à un effet comportemental potentiel, comme le statut fonctionnel post-opératoire.

**Quatrième partie**

**Conclusions**

**L**ES TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX PRÉSENTÉS dans ce travail de thèse ont donc largement confirmé les hypothèses émises. Ainsi, chez l'homme, nous avons pu montrer que certaines fonctions exécutives peuvent se traduire par l'apparition d'activités EEG de haute fréquence de large bande, volontiers focales et modulées par les conditions expérimentales. Ces activités sont largement réparties au sein du néo-cortex cérébral et peuvent concerner non seulement des régions dont le traitement est modulé par l'attention mais aussi des régions qui interviennent dans l'évaluation des actions et l'adaptation du comportement.

Bénéficiant d'enregistrements électrophysiologiques de l'activité cérébrale à large échelle, nous avons pu montrer que l'attention contrôlée module l'activité cérébrale de façon graduelle dans l'ensemble du réseau de la lecture. Ainsi, lors des comportements dirigés vers un but, les processus top-down sont susceptibles de biaiser non seulement l'activité de modules purement sensoriels mais aussi de régions intégratives impliquées dans des traitements sémantiques. D'autre part, l'évaluation des conséquences des actions entreprises provoque l'apparition de réponses oscillatoires de haute fréquence temporellement organisées dans un large réseau fronto-insulaire. En parallèle, les effets top-down sont susceptibles d'induire des suppressions de l'activité haute fréquence dans des régions du cortex frontal, suggérant l'existence d'une balance entre phénomènes excitateurs et inhibiteurs.

En accord avec les travaux les plus récents chez l'animal et chez l'homme, nous confortons donc également l'hypothèse que les oscillations haute fréquence pourraient constituer des marqueurs robustes des fonctions cognitives de haut degré, non seulement au sein des régions sensori-motrices mais également préfrontales. Ce type de fonctionnement neuronal n'est donc pas confiné à une région cérébrale particulière ou à des processus sensori-moteurs. D'autre part, la spécificité topographique et fonctionnelle de ces marqueurs suggère qu'ils pourraient marquer des réseaux cognitifs hautement différenciés sensibles aux effets top-down.

L'analyse de ces activités apporte des résultats précieux pour cartographier l'activité cérébrale de façon dynamique lors de processus cognitifs. Néanmoins, une question fondamentale reste pour le moment sans réponse claire : ce marqueur d'activation reflète-t-il un processus neuronal indispensable aux fonctions cognitives étudiées ? Très peu de travaux ont encore été dévolus à cette difficile question. La manipulation sélective du comportement oscillatoire des neurones est bien évidemment un challenge méthodologique. Une autre approche pourrait s'appuyer sur un raisonnement lésionnel classique de neuropsychologie : quel serait l'effet d'une lésion transitoire ou à long-terme au sein d'une région génératrice d'activités haute fréquence au cours d'une fonction cognitive ? Ce type d'approche permettrait non seulement d'apporter des renseignements sur la physiologie neuronale mais également de tester ce marqueur récent à titre d'exploration clinique.



# Bibliographie

- ADRIAN, E. D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J Physiol*, 100(4):459–73. 0022-3751 (Print) Journal Article.
- AMADOR, N., SCHLAG-REY, M. et SCHLAG, J. (2000). Reward-predicting and reward-detecting neuronal activity in the primate supplementary eye field. *J Neurophysiol*, 84(4):2166–70. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- ANLLO-VENTO, L. et HILLYARD, S. A. (1996). Selective attention to the color and direction of moving stimuli : electrophysiological correlates of hierarchical feature selection. *Percept Psychophys*, 58(2):191–206. 0031-5117 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- ANLLO-VENTO, L., LUCK, S. J. et HILLYARD, S. A. (1998). Spatio-temporal dynamics of attention to color : evidence from human electrophysiology. *Hum Brain Mapp*, 6(4):216–38. 1065-9471 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- ARIELI, A., STERKIN, A., GRINVALD, A. et AERTSEN, A. (1996). Dynamics of ongoing activity : explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 273(5283):1868–71. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- AXMACHER, N., MORMANN, F., FERNANDEZ, G., COHEN, M. X., ELGER, C. E. et FELL, J. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *J Neurosci*, 27(29):7807–16. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- AXMACHER, N., MORMANN, F., FERNANDEZ, G., ELGER, C. E. et FELL, J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Rev*, 52(1):170–82. 0165-0173 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- AZOUZ, R. et GRAY, C. M. (2003). Adaptive coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons in vivo. *Neuron*, 37(3):513–23. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- BADRE, D. et WAGNER, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13):2883–901. 0028-3932 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- BARCELO, F., SUWAZONO, S. et KNIGHT, R. T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci*, 3(4):399–403. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- BARLOW, H. B. (1972). Single units and sensation : a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception*, 1(4):371–94. 0301-0066 (Print) Journal Article.

- BARTOS, M., VIDA, I. et JONAS, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*, 8(1):45–56. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- BASAR-EROGLU, C., STRUBER, D., KRUSE, P., BASAR, E. et STADLER, M. (1996). Frontal gamma-band enhancement during multistable visual perception. *Int J Psychophysiol*, 24(1-2):113–25. 0167-8760 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- BECHARA, A. (2004). The role of emotion in decision-making : evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn*, 55(1):30–40. 0278-2626 (Print) Journal Article Review.
- BECHARA, A., DAMASIO, H. et DAMASIO, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 10(3):295–307. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- BERGER, H. (1929). Ueber das elektroenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkrankh*, 87:527–570.
- BICHOT, N. P., ROSSI, A. F. et DESIMONE, R. (2005). Parallel and serial neural mechanisms for visual search in macaque area v4. *Science*, 308(5721):529–34. 1095-9203 (Electronic) Journal Article.
- BOTVINICK, M. M., BRAVER, T. S., BARCH, D. M., CARTER, C. S. et COHEN, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3):624–52. 0033-295X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- BOTVINICK, M. M., COHEN, J. D. et CARTER, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex : an update. *Trends Cogn Sci*, 8(12):539–46. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- BREITER, H. C., AHARON, I., KAHNEMAN, D., DALE, A. et SHIZGAL, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30(2):619–39. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- BREMER, F. et STOUPEL, N. (1959). [facilitation and inhibition of evoked cortical potentials during cerebral arousal.]. *Arch Int Physiol Biochim*, 67(2):240–75. 0003-9799 (Print) Journal Article.
- BROOKES, M. J., GIBSON, A. M., HALL, S. D., FURLONG, P. L., BARNES, G. R., HILLEBRAND, A., SINGH, K. D., HOLLIDAY, I. E., FRANCIS, S. T. et MORRIS, P. G. (2005). Glm-beamformer method demonstrates stationary field, alpha erd and gamma ers co-localisation with fmri bold response in visual cortex. *Neuroimage*, 26(1):302–8. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.

- BROVELLI, A., LACHAUX, J. P., KAHANE, P. et BOUSSAOU, D. (2005). High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *Neuroimage*, 28(1):154–64. 1053-8119 (Print) Case Reports Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- BUCHER, C. et FRISTON, K. J. (1997). Modulation of connectivity in visual pathways by attention : cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fmri. *Cereb Cortex*, 7(8):768–78. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- BUCKNER, R. L., ANDREWS-HANNA, J. R. et SCHACTER, D. L. (2008). The brain's default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124:1–38. 0077-8923 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- BURACAS, G. T., ZADOR, A. M., DEWEESE, M. R. et ALBRIGHT, T. D. (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20(5):959–69. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- BUSCHMAN, T. J. et MILLER, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315(5820):1860–2. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- BUZSAKI, G. et CHROBAK, J. J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles : a role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol*, 5(4):504–10. 0959-4388 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- BUZSAKI, G. et DRAGUHN, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679):1926–9. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- BUZSAKI, G., GEISLER, C., HENZE, D. A. et WANG, X. J. (2004). Interneuron diversity series : Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci*, 27(4): 186–93. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- CALDER, A. J., LAWRENCE, A. D. et YOUNG, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*, 2(5):352–63. 1471-003X (Print) Journal Article Review.
- CANTERO, J. L., ATIENZA, M., MADSEN, J. R. et STICKGOLD, R. (2004). Gamma eeg dynamics in neocortex and hippocampus during human wakefulness and sleep. *Neuroimage*, 22(3):1271–80. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- CARDIN, J. A., PALMER, L. A. et CONTRERAS, D. (2005). Stimulus-dependent gamma (30-50 Hz) oscillations in simple and complex fast rhythmic bursting cells in primary visual cortex. *J Neurosci*, 25(22):5339–50. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CARTER, C. S., BRAVER, T. S., BARCH, D. M., BOTVINICK, M. M., NOLL, D. et COHEN, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364):747–9. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CASTELO-BRANCO, M., NEUENSCHWANDER, S. et SINGER, W. (1998). Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *J Neurosci*, 18(16):6395–410. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- CHELAZZI, L., DUNCAN, J., MILLER, E. K. et DESIMONE, R. (1998). Responses of neurons in inferior temporal cortex during memory-guided visual search. *J Neurophysiol*, 80(6):2918–40. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- CHELAZZI, L., MILLER, E. K., DUNCAN, J. et DESIMONE, R. (2001). Responses of neurons in macaque area v4 during memory-guided visual search. *Cereb Cortex*, 11(8):761–72. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- COHEN, I. et MILES, R. (2000). Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in in vitro hippocampus. *J Physiol*, 524 Pt 2:485–502. 0022-3751 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- COHEN, J. D., BRAVER, T. S. et O'REILLY, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia : recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346):1515–27. 0962-8436 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- COHEN, J. D., DUNBAR, K. et MCCLELLAND, J. L. (1990). On the control of automatic processes : a parallel distributed processing account of the stroop effect. *Psychol Rev*, 97(3):332–61. 0033-295X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- COHEN, M. X., ELGER, C. E. et RANGANATH, C. (2007). Reward expectation modulates feedback-related negativity and eeg spectra. *Neuroimage*, 35(2):968–78. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- CONNORS, B. W. et LONG, M. A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci*, 27:393–418. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- CONSTANTINIDIS, C. (2006). Posterior parietal mechanisms of visual attention. *Rev Neurosci*, 17(4):415–27. 0334-1763 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- CONTRERAS, D., DESTEXHE, A., SEJNOWSKI, T. J. et STERIADE, M. (1996). Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science*, 274(5288):771–4. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- CORBETTA, M., PATEL, G. et SHULMAN, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain : from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3):306–24. 1097-4199 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- CORBETTA, M. et SHULMAN, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3):201–15. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- COULL, J. T., VIDAL, F., NAZARIAN, B. et MACAR, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, 303(5663):1506–8. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- CRAMMOND, D. J. et KALASKA, J. F. (2000). Prior information in motor and premotor cortex : activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol*, 84(2): 986–1005. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- CRITCHLEY, H. D. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*, 493(1):154–66. 0021-9967 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- CRONE, N. E., BOATMAN, D., GORDON, B. et HAO, L. (2001). Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. brazilian award-winning article, 2001. *Clin Neurophysiol*, 112(4):565–82. 1388-2457 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CRONE, N. E., MIGLIORETTI, D. L., GORDON, B. et LESSER, R. P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. ii. event-related synchronization in the gamma band. *Brain*, 121 ( Pt 12):2301–15. 0006-8950 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CRONE, N. E., SINAI, A. et KORZENIEWSKA, A. (2006). High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res*, 159:275–95. 0079-

- 6123 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- CSICSVARI, J., HIRASE, H., CZURKO, A. et BUZSAKI, G. (1998). Reliability and state dependence of pyramidal cell-interneuron synapses in the hippocampus : an ensemble approach in the behaving rat. *Neuron*, 21(1):179–89. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CSICSVARI, J., JAMIESON, B., WISE, K. D. et BUZSAKI, G. (2003). Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron*, 37(2):311–22. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- CUNNINGHAM, M. O., WHITTINGTON, M. A., BIBBIG, A., ROOPUN, A., LEBEAU, F. E., VOGT, A., MONYER, H., BUHL, E. H. et TRAUB, R. D. (2004). A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(18):7152–7. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- DAMASIO, A. R. (1989). Time-locked multiregional retroactivation : a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*, 33(1-2):25–62. 0010-0277 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- D'ANGELO, E., NIEUS, T., MAFFEI, A., ARMANO, S., ROSSI, P., TAGLIETTI, V., FONTANA, A. et NALDI, G. (2001). Theta-frequency bursting and resonance in cerebellar granule cells : experimental evidence and modeling of a slow k<sup>+</sup>-dependent mechanism. *J Neurosci*, 21(3):759–70. 1529-2401 (Electronic) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- DECO, G. et ROLLS, E. T. (2005). Attention, short-term memory, and action selection : a unifying theory. *Prog Neurobiol*, 76(4):236–56. 0301-0082 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- DEHAENE, S., CHANGEUX, J. P., NACCACHE, L., SACKUR, J. et SERGENT, C. (2006). Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci*, 10(5):204–11. 1364-6613 (Print) Journal Article.
- DESIMONE, R. et DUNCAN, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, 18:193–222. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- DI RUSSO, F., MARTINEZ, A. et HILLYARD, S. A. (2003). Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cereb Cortex*, 13(5):486–99. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- DONOGHUE, J. P., SANES, J. N., HATSOPOULOS, N. G. et GAAL, G. (1998). Neural discharge and local field potential oscillations in primate motor cortex during voluntary movements. *J Neurophysiol*, 79(1):159–73. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- DRAGOI, G. et BUZSAKI, G. (2006). Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*, 50(1):145–57. 0896-6273 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural.
- DRIVER, J. (2001). A selective review of selective attention research from the past century. *Br J Psychol*, 92 Part 1:53–78. 0007-1269 (Print) Journal article.
- DUMONT, S. et DELL, P. (1960). [reticular facilitation of cortical visual mechanisms.]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 12:769–96. 0013-4694 (Print) Journal Article.
- ELGER, C. E., HELMSTAEDTER, C. et KURTHEN, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 3(11):663–72. 1474-4422 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- ENGEL, A., KONIG, P., KREITER, A. et SINGER, W. (1991). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 252(5009):1177–1179. 1095-9203 (Electronic) Journal article.
- ENGEL, A. K., FRIES, P., KONIG, P., BRECHT, M. et SINGER, W. (1999). Temporal binding, binocular rivalry, and consciousness. *Conscious Cogn*, 8(2):128–51. 1053-8100 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ENGEL, A. K., FRIES, P. et SINGER, W. (2001). Dynamic predictions : oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10):704–16. 1471-003X (Print) Journal Article Review.
- ENGEL, A. K., MOLL, C. K., FRIED, I. et OJEMANN, G. A. (2005). Invasive recordings from the human brain : clinical insights and beyond. *Nat Rev Neurosci*, 6(1):35–47. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- ENGEL, A. K., ROELFSEMA, P. R., FRIES, P., BRECHT, M. et SINGER, W. (1997). Role of the temporal domain for response selection and perceptual binding. *Cereb Cortex*, 7(6):571–82. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- ENGEL, A. K. et SINGER, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci*, 5(1):16–25. 1364-6613 (Print) Journal article.
- EVERLING, S., TINSLEY, C. J., GAFFAN, D. et DUNCAN, J. (2002). Filtering of neural signals by focused attention in the monkey prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 5(7):671–6. 1097-6256 (Print) Journal Article.



- FELL, J., KLAVER, P., LEHNERTZ, K., GRUNWALD, T., SCHALLER, C., ELGER, C. E. et FERNANDEZ, G. (2001). Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*, 4(12):1259–64. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- FELLEMAN, D. J. et VAN ESSEN, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1(1):1–47. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- FLETCHER, P. C. et HENSON, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory : insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(Pt 5):849–81. 0006-8950 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- FOX, M. D., CORBETTA, M., SNYDER, A. Z., VINCENT, J. L. et RAICHLE, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(26):10046–51. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural.
- FOX, M. D. et RAICHLE, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8(9):700–11. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Review.
- FREEMAN, W. J. (1978). Spatial properties of an eeg event in the olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44(5):586–605. 0013-4694 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- FREEMAN, W. J. et SCHNEIDER, W. (1982). Changes in spatial patterns of rabbit olfactory eeg with conditioning to odors. *Psychophysiology*, 19(1):44–56. 0048-5772 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- FREEMAN, W. J. et van DIJK, B. W. (1987). Spatial patterns of visual cortical fast eeg during conditioned reflex in a rhesus monkey. *Brain Res*, 422(2):267–76. 0006-8993 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- FRICKER, D. et MILES, R. (2000). Epsp amplification and the precision of spike timing in hippocampal neurons. *Neuron*, 28(2):559–69. 0896-6273 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- FRIEDMAN-HILL, S., MALDONADO, P. E. et GRAY, C. M. (2000). Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque : I. incidence and stimulus-dependence of gamma-band neuronal oscillations. *Cereb Cortex*, 10(11):1105–16. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- FRIES, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9(10):474–80. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- FRIES, P., NEUENSCHWANDER, S., ENGEL, A. K., GOEBEL, R. et SINGER, W. (2001a). Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nat Neurosci*, 4(2):194–200. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- FRIES, P., REYNOLDS, J. H., RORIE, A. E. et DESIMONE, R. (2001b). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291(5508):1560–3. 0036-8075 (Print) Journal Article.
- FRIES, P., ROELFSEMA, P. R., ENGEL, A. K., KONIG, P. et SINGER, W. (1997). Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(23):12699–704. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- FRIES, P., WOMELSDORF, T., OOSTENVELD, R. et DESIMONE, R. (2008). The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area v4. *J Neurosci*, 28(18):4823–35. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- FUSTER, J. M. (2001). The prefrontal cortex—an update : time is of the essence. *Neuron*, 30(2):319–33. 0896-6273 (Print) Journal Article Review.
- GABRIELI, J. D., POLDRACK, R. A. et DESMOND, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3):906–13. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- GEHRING, W. J. et KNIGHT, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci*, 3(5):516–20. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- GEHRING, W. J. et WILLOUGHBY, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295(5563):2279–82. 1095-9203 (Electronic) Journal Article.
- GENOVESE, C. R., LAZAR, N. A. et NICHOLS, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, 15(4):870–8. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- GHOSE, G. M. et FREEMAN, R. D. (1992). Oscillatory discharge in the visual system : does it have a functional role? *J Neurophysiol*, 68(5):1558–74. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- GLOOR, P. (1969). Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, pages Suppl 28 :1–36. 0013-4694 (Print) Biography Historical Article Journal Article.
- GOEBEL, R., KHORRAM-SEFAT, D., MUCKLI, L., HACKER, H. et SINGER, W. (1998). The constructive nature of vision : direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur J Neurosci*, 10(5):1563–73. 0953-816X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- GONZALEZ ANDINO, S. L., MICHEL, C. M., THUT, G., LANDIS, T. et Grave de PERALTA, R. (2005). Prediction of response speed by anticipatory high-frequency (gamma band) oscillations in the human brain. *Hum Brain Mapp*, 24(1):50–8. 1065-9471 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- GOTTLIEB, J. (2007). From thought to action : the parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. *Neuron*, 53(1):9–16. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- GRAY, C. M. (1994). Synchronous oscillations in neuronal systems : mechanisms and functions. *J Comput Neurosci*, 1(1-2):11–38. 0929-5313 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- GRAY, C. M., KONIG, P., ENGEL, A. K. et SINGER, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213):334–7. 0028-0836 (Print) Journal Article.
- GRAY, C. M. et MCCORMICK, D. A. (1996). Chattering cells : superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science*, 274(5284):109–13. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- GROSS, D. W. et GOTMAN, J. (1999). Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience*, 94(4):1005–18. 0306-4522 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- GROSS, J., SCHMITZ, F., SCHNITZLER, I., KESSLER, K., SHAPIRO, K., HOMMEL, B. et SCHNITZLER, A. (2004). Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(35):13050–5. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- GROSSBERG, S. (1999). The link between brain learning, attention, and consciousness. *Conscious Cogn*, 8(1):1–44. 1053-8100 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.

- GRUBER, T., MULLER, M. M., KEIL, A. et ELBERT, T. (1999). Selective visual-spatial attention alters induced gamma band responses in the human eeg. *Clin Neurophysiol*, 110(12):2074–85. 1388-2457 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- GUENOT, M., ISNARD, J., RYVLIN, P., FISCHER, C., OSTROWSKY, K., MAUGUIERE, F. et SINDOU, M. (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery : the talairach seeg method. stereoelectroencephalography. indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77(1-4):29–32. 1011-6125 (Print) Journal Article.
- GUSNARD, D. A. et RAICHLER, M. E. (2001). Searching for a baseline : functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2(10):685–94. 1471-003x Journal Article Review.
- HAENNY, P. E. et SCHILLER, P. H. (1988). State dependent activity in monkey visual cortex. i. single cell activity in v1 and v4 on visual tasks. *Exp Brain Res*, 69(2):225–44. 0014-4819 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HALGREN, E., MARINKOVIC, K. et CHAUVEL, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(2):156–64. 0013-4694 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HANSLMAYR, S., ASLAN, A., STAUDIGL, T., KLIMESCH, W., HERRMANN, C. S. et BAUML, K. H. (2007). Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects. *Neuroimage*, 37(4):1465–73. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- HERNANDEZ-PEON, R., LAVIN, A., ALCOCER-CUARON, C. et MARCELIN, J. P. (1960). Electrical activity of the olfactory bulb during wakefulness and sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 12:41–58. 0013-4694 (Print) Journal Article.
- HIKOSAKA, O., SAKAMOTO, M. et USUI, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. iii. activities related to expectation of target and reward. *J Neurophysiol*, 61(4):814–32. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- HILLYARD, S. A. et ANLLO-VENTO, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3):781–7. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- HILLYARD, S. A., VOGEL, E. K. et LUCK, S. J. (1998). Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention : electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353(1373):1257–70. 0962-8436 (Print) Journal Article Research

- Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HOLROYD, C. B. et COLES, M. G. (2002). The neural basis of human error processing : reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 109(4):679–709. 0033-295X (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HOLROYD, C. B., LARSEN, J. T. et COHEN, J. D. (2004a). Context dependence of the event-related brain potential associated with reward and punishment. *Psychophysiology*, 41(2):245–53. 0048-5772 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HOLROYD, C. B., NIEUWENHUIS, S., YEUNG, N., NYSTROM, L., MARS, R. B., COLES, M. G. et COHEN, J. D. (2004b). Dorsal anterior cingulate cortex shows fmri response to internal and external error signals. *Nat Neurosci*, 7(5):497–8. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- HOSHI, E. et TANJI, J. (2004). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas : from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol*, 92(6):3482–99. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- HUBEL, D. H. et WIESEL, T. N. (1963). Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex. *J Physiol*, 165:559–68. 0022-3751 (Print) Journal Article.
- HUTCHEON, B. et YAROM, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci*, 23(5):216–22. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- ISHII, R., SHINOSAKI, K., UKAI, S., INOUE, T., ISHIHARA, T., YOSHIMINE, T., HIRABUKI, N., ASADA, H., KIHARA, T., ROBINSON, S. E. et TAKEDA, M. (1999). Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *Neuroreport*, 10(4):675–9. 0959-4965 (Print) Clinical Trial Journal Article.
- ITO, S., STUPHORN, V., BROWN, J. W. et SCHALL, J. D. (2003). Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science*, 302(5642):120–2. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- IZHIKEVICH, E. M., DESAI, N. S., WALCOTT, E. C. et HOPPENSTEADT, F. C. (2003). Bursts as a unit of neural information : selective communication via resonance. *Trends Neurosci*, 26(3):161–7. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.

- JACOBS, J., KAHANA, M. J., EKSTROM, A. D. et FRIED, I. (2007). Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *J Neurosci*, 27(14):3839–44. 1529-2401 (Electronic) Comparative Study Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- JENSEN, O., KAISER, J. et LACHAUX, J. P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci*, 30(7):317–24. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- JENSEN, O. et LISMAN, J. E. (2005). Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci*, 28(2):67–72. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- KAHANA, M. J., SEELIG, D. et MADSEN, J. R. (2001). Theta returns. *Curr Opin Neurobiol*, 11(6): 739–44. 0959-4388 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- KASTNER, S. et PINSK, M. A. (2004). Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(4):483–500. 1530-7026 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- KASTNER, S., PINSK, M. A., DE WEERD, P., DESIMONE, R. et UNGERLEIDER, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*, 22(4):751–61. 0896-6273 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- KASTNER, S. et UNGERLEIDER, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci*, 23:315–41. 0147-006X (Print) Journal Article Review.
- KEIL, A., MULLER, M. M., RAY, W. J., GRUBER, T. et ELBERT, T. (1999). Human gamma band activity and perception of a gestalt. *J Neurosci*, 19(16):7152–61. 1529-2401 (Electronic) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- KENNERLEY, S. W., WALTON, M. E., BEHRENS, T. E., BUCKLEY, M. J. et RUSHWORTH, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 9(7):940–7. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- KESSLER, K., GROSS, J., SCHMITZ, F. et SCHNITZLER, A. (2006). Cortical dynamics and synchronization related to multiple target consolidation under rapid-serial-visual-presentation conditions. *J Physiol Paris*, 99(1):21–8. 0928-4257 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- KIEHL, K. A., LIDDLE, P. F. et HOPFINGER, J. B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate : an event-related fmri study. *Psychophysiology*, 37(2):216–23. 0048-5772 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.

- KLOPP, J., MARINKOVIC, K., CHAUVEL, P., NENOV, V. et HALGREN, E. (2000). Early widespread cortical distribution of coherent fusiform face selective activity. *Hum Brain Mapp*, 11(4):286–93. 1065-9471 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- KNUDSEN, E. I. (2007). Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci*, 30:57–78. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Review.
- KONORSKI, J. (1967). Some new ideas concerning the physiological mechanisms of perception. *Acta Biol Exp (Warsz)*, 27(2):147–61. 0365-0820 (Print) Journal Article.
- KRINGELBACH, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex : linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6(9):691–702. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- KRINGELBACH, M. L. et ROLLS, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex : evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*, 72(5):341–72. 0301-0082 (Print) Journal Article Review.
- KRUSE, W. et ECKHORN, R. (1996). Inhibition of sustained gamma oscillations (35-80 hz) by fast transient responses in cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(12):6112–7. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- LACHAUX, J. P., FONLUPT, P., KAHANE, P., MINOTTI, L., HOFFMANN, D., BERTRAND, O. et BACIU, M. (2007). Relationship between task-related gamma oscillations and bold signal : new insights from combined fmri and intracranial eeg. *Hum Brain Mapp*, 28(12):1368–75. 1065-9471 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- LACHAUX, J. P., GEORGE, N., TALLON-BAUDRY, C., MARTINERIE, J., HUGUEVILLE, L., MINOTTI, L., KAHANE, P. et RENAULT, B. (2005). The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage*, 25(2):491–501. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- LACHAUX, J. P., RODRIGUEZ, E., MARTINERIE, J., ADAM, C., HASBOUN, D. et VARELA, F. J. (2000). A quantitative study of gamma-band activity in human intracranial recordings triggered by visual stimuli. *Eur J Neurosci*, 12(7):2608–22. 0953-816X (Print) Journal Article.
- LACHAUX, J. P., RUDRAUF, D. et KAHANE, P. (2003). Intracranial eeg and human brain mapping. *J Physiol Paris*, 97(4-6):613–28. 0928-4257 (Print) Journal Article Review.
- LAMME, V. A., SUPER, H. et SPEKREIJSE, H. (1998). Feedforward, horizontal, and feedback processing in the visual cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 8(4):529–35. 0959-4388 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.

- LAMPL, I., REICHOVA, I. et FERSTER, D. (1999). Synchronous membrane potential fluctuations in neurons of the cat visual cortex. *Neuron*, 22(2):361–74. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LAVIE, N. (2005). Distracted and confused? : selective attention under load. *Trends Cogn Sci*, 9(2):75–82. 1364-6613 (Print) Journal Article Review.
- LAVIN, A., ALCOGER-CUARON, C. et HERNANDEZ-PEON, R. (1959). Centrifugal arousal in the olfactory bulb. *Science*, 129(3345):332–3. 0036-8075 (Print) Journal Article.
- LE VAN QUYEN, M. et BRAGIN, A. (2007). Analysis of dynamic brain oscillations : methodological advances. *Trends Neurosci*, 30(7):365–73. 0166-2236 (Print) Journal Article Review.
- LEGATT, A. D., AREZZO, J. et VAUGHAN, H. G., J. (1980). Averaged multiple unit activity as an estimate of phasic changes in local neuronal activity : effects of volume-conducted potentials. *J Neurosci Methods*, 2(2):203–17. 0165-0270 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LEUNG, L. W. et BORST, J. G. (1987). Electrical activity of the cingulate cortex. i. generating mechanisms and relations to behavior. *Brain Res*, 407(1):68–80. 0006-8993 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- LI, C. S., YAN, P., BERGQUIST, K. L. et SINHA, R. (2007). Greater activation of the "default" brain regions predicts stop signal errors. *Neuroimage*, 38(3):640–8. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- LIANG, H., BRESSLER, S. L., DING, M., TRUCCOLO, W. A. et NAKAMURA, R. (2002). Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. *Neuroreport*, 13(16):2011–5. 0959-4965 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LISMAN, J. E. et IDIART, M. A. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267(5203):1512–5. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LLINAS, R. R., GRACE, A. A. et YAROM, Y. (1991). In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-hz frequency range. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(3):897–901. 0027-8424 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LOGOTHETIS, N. K., PAULS, J., AUGATH, M., TRINATH, T. et OELTERMANN, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *Nature*, 412(6843):150–7. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.



- LOGOTHETIS, N. K. et PFEUFFER, J. (2004). On the nature of the bold fmri contrast mechanism. *Magn Reson Imaging*, 22(10):1517–31. 0730-725X (Print) Journal Article Review.
- Lopes da SILVA, F., VAN ROTTERDAM, A. et Storm van LEEUWEN, W. (1970). Dynamic characteristics of visual evoked potentials in the dog. ii. beta frequency activity in evoked potentials and background activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 29:260–268.
- LUCK, S. J., CHELAZZI, L., HILLYARD, S. A. et DESIMONE, R. (1997). Neural mechanisms of spatial selective attention in areas v1, v2, and v4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol*, 77(1):24–42. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- LUU, P., TUCKER, D. M. et MAKEIG, S. (2004). Frontal midline theta and the error-related negativity : neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clin Neurophysiol*, 115(8):1821–35. 1388-2457 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MAINY, N., JUNG, J., BACIU, M., KAHANE, P., SCHOENDORFF, B., MINOTTI, L., HOFFMANN, D., BERTRAND, O. et LACHAUX, J. P. (2007a). Cortical dynamics of word recognition. *Hum Brain Mapp*. 1065-9471 (Print) Journal article.
- MAINY, N., KAHANE, P., MINOTTI, L., HOFFMANN, D., BERTRAND, O. et LACHAUX, J. P. (2007b). Neural correlates of consolidation in working memory. *Hum Brain Mapp*, 28(3):183–93. 1065-9471 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MAKEIG, S., DEBENER, S., ONTON, J. et DELORME, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*, 8(5):204–10. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- MALDONADO, P. E., FRIEDMAN-HILL, S. et GRAY, C. M. (2000). Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque : ii. fast time scale synchronization. *Cereb Cortex*, 10(11):1117–31. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MANN, E. O. et PAULSEN, O. (2007). Role of gabaergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci*, 30(7):343–9. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- MANN, E. O., SUCKLING, J. M., HAJOS, N., GREENFIELD, S. A. et PAULSEN, O. (2005). Perisomatic feedback inhibition underlies cholinergically induced fast network oscillations in the rat hippocampus in vitro. *Neuron*, 45(1):105–17. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.

- MARCO-PALLARES, J., CUCURELL, D., CUNILLERA, T., GARCIA, R., ANDRES-PUEYO, A., MUNTE, T. F. et RODRIGUEZ-FORNELLS, A. (2008). Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia*, 46(1):241–8. 0028-3932 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MARKRAM, H., TOLEDO-RODRIGUEZ, M., WANG, Y., GUPTA, A., SILBERBERG, G. et WU, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci*, 5(10):793–807. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- MARS, R. B., COLES, M. G., GROU, M. J., HOLROYD, C. B., NIEUWENHUIS, S., HULSTIJN, W. et TONI, I. (2005). Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage*, 28(4):1007–13. 1053-8119 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MARTINEZ, A., DIRUSSO, F., ANLLO-VENTO, L., SERENO, M. I., BUXTON, R. B. et HILLYARD, S. A. (2001). Putting spatial attention on the map : timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas. *Vision Res*, 41(10-11):1437–57. 0042-6989 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MARTINEZ-TRUJILLO, J. et TREUE, S. (2002). Attentional modulation strength in cortical area mt depends on stimulus contrast. *Neuron*, 35(2):365–70. 0896-6273 (Print) Journal Article.
- MARTINOVIC, J., GRUBER, T. et MULLER, M. M. (2007). Induced gamma band responses predict recognition delays during object identification. *J Cogn Neurosci*, 19(6):921–34. 0898-929X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MATSUMOTO, M., MATSUMOTO, K., ABE, H. et TANAKA, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci*, 10(5):647–56. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MAUGUIERE, F. (2004). [drug-resistant partial epilepsies : introductory remarks on their classification, pathophysiology and surgical treatment]. *Rev Neurol (Paris)*, 160 Spec No 1:5S11–20. 0035-3787 (Print) English Abstract Journal Article Review.
- MAUNSELL, J. H. et TREUE, S. (2006). Feature-based attention in visual cortex. *Trends Neurosci*, 29(6):317–22. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- MAZOYER, B., ZAGO, L., MELLET, E., BRICOGNE, S., ETARD, O., HOUDE, O., CRIVELLO, F., JOLIOT, M., PETIT, L. et TZOURIO-MAZOYER, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 54(3):287–98. 0361-9230 Journal Article.

- MCADAMS, C. J. et MAUNSELL, J. H. (1999). Effects of attention on orientation-tuning functions of single neurons in macaque cortical area v4. *J Neurosci*, 19(1):431–41. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MCADAMS, C. J. et MAUNSELL, J. H. (2000). Attention to both space and feature modulates neuronal responses in macaque area v4. *J Neurophysiol*, 83(3):1751–5. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MCADAMS, C. J. et REID, R. C. (2005). Attention modulates the responses of simple cells in monkey primary visual cortex. *J Neurosci*, 25(47):11023–33. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural.
- MCCORMICK, D. A. et PRINCE, D. A. (1986). Acetylcholine induces burst firing in thalamic reticular neurones by activating a potassium conductance. *Nature*, 319(6052):402–5. 0028-0836 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MELLONI, L., MOLINA, C., PENA, M., TORRES, D., SINGER, W. et RODRIGUEZ, E. (2007). Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci*, 27(11):2858–65. 1529-2401 (Electronic) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MELTZER, J. A., ZAVERI, H. P., GONCHAROVA, I., DISTASIO, M. M., PAPADEMETRIS, X., SPENCER, S. S., SPENCER, D. D. et CONSTABLE, R. T. (2008). Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial eeg. *Cereb Cortex*, 18(8):1843–55. 1460-2199 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MILLER, E. K. et COHEN, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167–202. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- MILNER, P. M. (1974). A model for visual shape recognition. *Psychol Rev*, 81(6):521–35. 0033-295X (Print) Journal Article.
- MOORE, T. et ARMSTRONG, K. M. (2003). Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature*, 421(6921):370–3. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MOORE, T. et FALLAH, M. (2004). Microstimulation of the frontal eye field and its effects on covert spatial attention. *J Neurophysiol*, 91(1):152–62. 0022-3077 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MORAN, J. et DESIMONE, R. (1985). Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science*, 229(4715):782–4. 0036-8075 (Print) Journal Article.

- MORUZZI, G. et MAGOUN, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the eeg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1(4):455–73. 0013-4694 (Print) Journal Article.
- MOTTER, B. C. (1994). Neural correlates of attentive selection for color or luminance in extrastriate area v4. *J Neurosci*, 14(4):2178–89. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- MUKAMEL, R., GELBARD, H., ARIELI, A., HASSON, U., FRIED, I. et MALACH, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fmri in human auditory cortex. *Science*, 309(5736):951–4. 1095-9203 (Electronic) Evaluation Studies Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- MULLER, M. M. et KEIL, A. (2004). Neuronal synchronization and selective color processing in the human brain. *J Cogn Neurosci*, 16(3):503–22. 0898-929X (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- MURTHY, V. N. et FETZ, E. E. (1992). Coherent 25- to 35-hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(12):5670–4. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- NAKATANI, C., ITO, J., NIKOLAEV, A. R., GONG, P. et van LEEUWEN, C. (2005). Phase synchronization analysis of eeg during attentional blink. *J Cogn Neurosci*, 17(12):1969–79. 0898-929X (Print) Clinical Trial Journal Article.
- NEUENSCHWANDER, S. et SINGER, W. (1996). Long-range synchronization of oscillatory light responses in the cat retina and lateral geniculate nucleus. *Nature*, 379(6567):728–32. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- NIEUWENHUIS, S., HOLROYD, C. B., MOL, N. et COLES, M. G. (2004). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex : origins and functional significance. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(4):441–8. 0149-7634 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- NIR, Y., FISCH, L., MUKAMEL, R., GELBARD-SAGIV, H., ARIELI, A., FRIED, I. et MALACH, R. (2007). Coupling between neuronal firing rate, gamma lfp, and bold fmri is related to inter-neuronal correlations. *Curr Biol*, 17(15):1275–85. 0960-9822 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- NOBRE, A. C., ALLISON, T. et MCCARTHY, G. (1998). Modulation of human extrastriate visual processing by selective attention to colours and words. *Brain*, 121 ( Pt 7):1357–68. 0006-8950 (Print) Journal Article.
- O'CONNOR, D. H., FUKUI, M. M., PINSK, M. A. et KASTNER, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci*, 5(11):1203–9. 1097-6256

- (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- O'DOHERTY, J., CRITCHLEY, H., DEICHMANN, R. et DOLAN, R. J. (2003a). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci*, 23(21):7931–9. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- O'DOHERTY, J., KRINGELBACH, M. L., ROLLS, E. T., HORNAK, J. et ANDREWS, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 4(1):95–102. 1097-6256 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- O'DOHERTY, J. P., DAYAN, P., FRISTON, K., CRITCHLEY, H. et DOLAN, R. J. (2003b). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, 38(2):329–37. 0896-6273 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ONGUR, D., FERRY, A. T. et PRICE, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*, 460(3):425–49. 0021-9967 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- ONTON, J., DELORME, A. et MAKEIG, S. (2005). Frontal midline eeg dynamics during working memory. *Neuroimage*, 27(2):341–56. 1053-8119 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- ORTELLS, J. J., DAZA, M. T. et FOX, E. (2003). Semantic activation in the absence of perceptual awareness. *Percept Psychophys*, 65(8):1307–17. 0031-5117 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- OSIPOVA, D., TAKASHIMA, A., OOSTENVELD, R., FERNANDEZ, G., MARIS, E. et JENSEN, O. (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci*, 26(28):7523–31. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- PAGNONI, G., ZINK, C. F., MONTAGUE, P. R. et BERNS, G. S. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci*, 5(2):97–8. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- PALANCA, B. J. et DEANGELIS, G. C. (2005). Does neuronal synchrony underlie visual feature grouping? *Neuron*, 46(2):333–46. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- PARE, D., COLLINS, D. R. et PELLETIER, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends Cogn Sci*, 6(7):306–314. 1364-6613 (Print) Journal article.

- PARKER, A. J. et NEWSOME, W. T. (1998). Sense and the single neuron : probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci*, 21:227–77. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- PEDROARENA, C. et LLINAS, R. (1997). Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(2):724–8. 0027-8424 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- PESARAN, B., PEZARIS, J. S., SAHANI, M., MITRA, P. P. et ANDERSEN, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci*, 5(8):805–11. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- PETRIDES, M. et MILNER, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3):249–62. 0028-3932 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- POLICH, J. (2007). Updating p300 : an integrative theory of p3a and p3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10):2128–48. 1388-2457 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Review.
- POSNER, M. I. (1980). Orienting of attention. *Q J Exp Psychol*, 32(1):3–25. 0033-555X (Print) Journal Article.
- PRICE, C. J. (2000). The anatomy of language : contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197 Pt 3:335–59. 0021-8782 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- PROCYK, E., TANAKA, Y. L. et JOSEPH, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci*, 3(5):502–8. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- QUILODRAN, R., ROTHE, M. et PROCYK, E. (2008). Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron*, 57(2):314–25. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- RAGHAVACHARI, S., KAHANA, M. J., RIZZUTO, D. S., CAPLAN, J. B., KIRSCHEN, M. P., BOURGEOIS, B., MADSEN, J. R. et LISMAN, J. E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci*, 21(9):3175–83. 1529-2401 (Electronic) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- RAICHLE, M. E., MACLEOD, A. M., SNYDER, A. Z., POWERS, W. J., GUSNARD, D. A. et SHULMAN, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2):676–82. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- RAY, S., NIEBUR, E., HSIAO, S. S., SINAI, A. et CRONE, N. E. (2008). High-frequency gamma activity (80-150hz) is increased in human cortex during selective attention. *Clin Neurophysiol*, 119(1):116–33. 1388-2457 (Print) Case Reports Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural.
- REES, G., FRITH, C. D. et LAVIE, N. (1997). Modulating irrelevant motion perception by varying attentional load in an unrelated task. *Science*, 278(5343):1616–9. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- REES, G., RUSSELL, C., FRITH, C. D. et DRIVER, J. (1999). Inattention blindness versus inattentional amnesia for fixated but ignored words. *Science*, 286(5449):2504–7. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- REYNOLDS, J. H. et CHELAZZI, L. (2004). Attentional modulation of visual processing. *Annu Rev Neurosci*, 27:611–47. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- REYNOLDS, J. H., CHELAZZI, L. et DESIMONE, R. (1999). Competitive mechanisms subserve attention in macaque areas v2 and v4. *J Neurosci*, 19(5):1736–53. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- REYNOLDS, J. H., PASTERNAK, T. et DESIMONE, R. (2000). Attention increases sensitivity of v4 neurons. *Neuron*, 26(3):703–14. 0896-6273 (Print) Journal Article.
- RIDDERINKHOF, K. R., ULLSPERGER, M., CRONE, E. A. et NIEUWENHUIS, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695):443–7. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- RIEHLE, A., GRAMMONT, F., DIESMANN, M. et GRUN, S. (2000). Dynamical changes and temporal precision of synchronized spiking activity in monkey motor cortex during movement preparation. *J Physiol Paris*, 94(5-6):569–82. 0928-4257 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- RIEHLE, A., GRUN, S., DIESMANN, M. et AERTSEN, A. (1997). Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science*, 278(5345):1950–3. 0036-8075 (Print) Comment Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- RODRIGUEZ, E., GEORGE, N., LACHAUX, J. P., MARTINERIE, J., RENAULT, B. et VARELA, F. J. (1999). Perception's shadow : long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*,

- 397(6718):430–3. 0028-0836 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ROELFSEMA, P. R., ENGEL, A. K., KONIG, P. et SINGER, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, 385(6612):157–61. 0028-0836 (Print) Journal Article.
- ROELFSEMA, P. R., KONIG, P., ENGEL, A. K., SIRETEANU, R. et SINGER, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *Eur J Neurosci*, 6(11): 1645–55. 0953-816X (Print) Journal Article.
- ROELFSEMA, P. R., LAMME, V. A. et SPEKREIJSE, H. (1998). Object-based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. *Nature*, 395(6700):376–81. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ROELFSEMA, P. R., LAMME, V. A. et SPEKREIJSE, H. (2004). Synchrony and covariation of firing rates in the primary visual cortex during contour grouping. *Nat Neurosci*, 7(9):982–91. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ROLLS, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*, 10(3):284–94. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- ROLLS, E. T., HORNAK, J., WADE, D. et MCGRATH, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(12):1518–24. 0022-3050 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- RUGG, M. D. et CURRAN, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci*, 11(6):251–7. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Review.
- RUSHWORTH, M. F. et BEHRENS, T. E. (2008). Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 11(4):389–97. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- RUSHWORTH, M. F., BEHRENS, T. E., RUDEBECK, P. H. et WALTON, M. E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn Sci*, 11(4):168–76. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- RUSHWORTH, M. F., WALTON, M. E., KENNERLEY, S. W. et BANNERMAN, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8(9):410–7. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- RUZ, M. et NOBRE, A. C. (2008). Dissociable top-down anticipatory neural states for different linguistic dimensions. *Neuropsychologia*, 46(4):1151–60. 0028-3932 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.



- RUZ, M., WOLMETZ, M. E., TUDELA, P. et MCCANDLISS, B. D. (2005a). Two brain pathways for attended and ignored words. *Neuroimage*, 27(4):852–61. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- RUZ, M., WORDEN, M. S., TUDELA, P. et MCCANDLISS, B. D. (2005b). Inattentional amnesia to words in a high attentional load task. *J Cogn Neurosci*, 17(5):768–76. 0898-929X (Print) Comparative Study Journal Article.
- SAILER, U., ROBINSON, S., FISCHMEISTER, F. P., MOSER, E., KRYSPIN-EXNER, I. et BAUER, H. (2007). Imaging the changing role of feedback during learning in decision-making. *Neuroimage*, 37(4):1474–86. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SALAMI, M., ITAMI, C., TSUMOTO, T. et KIMURA, F. (2003). Change of conduction velocity by regional myelination yields constant latency irrespective of distance between thalamus and cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(10):6174–9. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SALINAS, E. et SEJNOWSKI, T. J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci*, 2(8):539–50. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- SANCHEZ-VIVES, M. V. et MCCORMICK, D. A. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci*, 3(10):1027–34. 1097-6256 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SANFEY, A. G., RILLING, J. K., ARONSON, J. A., NYSTROM, L. E. et COHEN, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science*, 300(5626):1755–8. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SARNTHEIN, J., PETSCHKE, H., RAPPESBERGER, P., SHAW, G. L. et von STEIN, A. (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(12):7092–6. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SAUSENG, P., KLIMESCH, W., GRUBER, W. R., HANSLMAYR, S., FREUNBERGER, R. et DOPPELMAYR, M. (2007). Are event-related potential components generated by phase resetting of brain oscillations? a critical discussion. *Neuroscience*, 146(4):1435–44. 0306-4522 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- SCHERBERGER, H., JARVIS, M. R. et ANDERSEN, R. A. (2005). Cortical local field potential encodes movement intentions in the posterior parietal cortex. *Neuron*, 46(2):347–54. 0896-6273 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- SCHOENBAUM, G., SETLOW, B., SADDORIS, M. P. et GALLAGHER, M. (2003). Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron*, 39(5):855–67. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SCHOENFELD, M. A., TEMPELMANN, C., MARTINEZ, A., HOPE, J. M., SATTLER, C., HEINZE, H. J. et HILLYARD, S. A. (2003). Dynamics of feature binding during object-selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20):11806–11. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SCHOFFELEN, J. M., OOSTENVELD, R. et FRIES, P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308(5718):111–3. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SCHROEDER, C. E., MEHTA, A. D. et FOXE, J. J. (2001). Determinants and mechanisms of attentional modulation of neural processing. *Front Biosci*, 6:D672–84. 1093-4715 (Electronic) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- SCHULTZ, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30:259–88. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- SEDERBERG, P. B., KAHANA, M. J., HOWARD, M. W., DONNER, E. J. et MADSEN, J. R. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *J Neurosci*, 23(34):10809–14. 1529-2401 (Electronic) Clinical Trial Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SEDERBERG, P. B., SCHULZE-BONHAGE, A., MADSEN, J. R., BROMFIELD, E. B., MCCARTHY, D. C., BRANDT, A., TULLY, M. S. et KAHANA, M. J. (2007). Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cereb Cortex*, 17(5):1190–6. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- SERENCES, J. T. et YANTIS, S. (2006). Selective visual attention and perceptual coherence. *Trends Cogn Sci*, 10(1):38–45. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- SHADLEN, M. N. et NEWSOME, W. T. (1994). Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol*, 4(4):569–79. 0959-4388 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- SHADLEN, M. N. et NEWSOME, W. T. (1998). The variable discharge of cortical neurons : implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci*, 18(10):3870–96. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.

- SHEER, D. E. et GRANDSTAFF, N. (1970). Computer-analysis of electrical activity in the brain and its relation to behavior. *Bibl Psychiatr*, 143:160–72. 0067-8147 (Print) Journal Article.
- SHIDARA, M. et RICHMOND, B. J. (2002). Anterior cingulate : single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science*, 296(5573):1709–11. 1095-9203 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SHIMA, K. et TANJI, J. (1998). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science*, 282(5392):1335–8. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- SHIPP, S. (2004). The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci*, 8(5):223–30. 1364-6613 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- SHU, Y., HASENSTAUB, A. et MCCORMICK, D. A. (2003). Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, 423(6937):288–93. 0028-0836 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SHULMAN, G. L., FIEZ, J., CORBETTA, M., BUCKNER, R. L., MIEZIN, F., RAICHLE, M. E. et PETERSEN, S. (1997). Common blood flow changes across visual tasks : Ii. decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci*, 9:648–663.
- SILLITO, A. M., JONES, H. E., GERSTEIN, G. L. et WEST, D. C. (1994). Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex. *Nature*, 369(6480):479–82. 0028-0836 (Print) Journal Article.
- SINAI, A., BOWERS, C. W., CRAINICEANU, C. M., BOATMAN, D., GORDON, B., LESSER, R. P., LENZ, F. A. et CRONE, N. E. (2005). Electrographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain*, 128(Pt 7):1556–70. 1460-2156 (Electronic) Comparative Study Evaluation Studies Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- SINGER, W. (1999). Neuronal synchrony : a versatile code for the definition of relations ? *Neuron*, 24(1):49–65, 111–25. 0896-6273 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
- SINGER, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Ann N Y Acad Sci*, 929:123–46. 0077-8923 (Print) Journal Article Review.
- SINGH, K. D. et FAWCETT, I. P. (2008). Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuroimage*, 41(1):100–12. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- STEINMETZ, P. N., ROY, A., FITZGERALD, P. J., HSIAO, S. S., JOHNSON, K. O. et NIEBUR, E. (2000). Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex.

- Nature*, 404(6774):187–90. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- STERIADE, M. (1970). Ascending control of thalamic and cortical responsiveness. *Int Rev Neurobiol*, 12:87–144. 0074-7742 (Print) Journal Article Review.
- STERIADE, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4):1087–106. 0306-4522 (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- STERIADE, M., CONTRERAS, D., AMZICA, F. et TIMOFEEV, I. (1996). Synchronization of fast (30–40 hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci*, 16(8):2788–808. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- STERIADE, M., CURRO DOSSI, R. et CONTRERAS, D. (1993). Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (approximately 40 hz) spike-bursts at approximately 1000 hz during waking and rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 56(1): 1–9. 0306-4522 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- STERIADE, M., DOSSI, R. C., PARE, D. et OAKSON, G. (1991). Fast oscillations (20–40 hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(10):4396–400. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- STERIADE, M. et GLENN, L. L. (1982). Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *J Neurophysiol*, 48(2):352–71. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- STERIADE, M., TIMOFEEV, I., DURMULLER, N. et GRENIER, F. (1998). Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 hz) spike bursts. *J Neurophysiol*, 79(1):483–90. 0022-3077 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TALLON-BAUDRY, C. et BERTRAND, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3(4):151–162. 1364-6613 (Print) Journal article.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., DELPUECH, C. et PERMIER, J. (1997). Oscillatory gamma-band (30–70 hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci*, 17(2):722–34. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., DELPUECH, C. et PERNIER, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 hz visual responses in human. *J Neurosci*, 16(13): 4240–9. 0270-6474 (Print) Journal Article.

- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O. et FISCHER, C. (2001). Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci*, 21(20): RC177. 1529-2401 (Electronic) Clinical Trial Journal Article.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., HENAFF, M. A., ISNARD, J. et FISCHER, C. (2005). Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex*, 15(5):654–62. 1047-3211 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., PERONNET, F. et PERNIER, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci*, 18(11):4244–54. 0270-6474 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TAYLOR, K., MANDON, S., FREIWALD, W. A. et KREITER, A. K. (2005). Coherent oscillatory activity in monkey area v4 predicts successful allocation of attention. *Cereb Cortex*, 15(9): 1424–37. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- THOMPSON, E. et VARELA, F. J. (2001). Radical embodiment : neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci*, 5(10):418–425. 1364-6613 (Print) Journal article.
- THOMPSON, K. G. et BICHOT, N. P. (2005). A visual salience map in the primate frontal eye field. *Prog Brain Res*, 147:251–62. 0079-6123 (Print) Journal Article Review.
- TIITINEN, H., SINKKONEN, J., REINIKAINEN, K., ALHO, K., LAVIKAINEN, J. et NAATANEN, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-hz transient response in humans. *Nature*, 364(6432):59–60. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TOMIOKA, R., OKAMOTO, K., FURUTA, T., FUJIYAMA, F., IWASATO, T., YANAGAWA, Y., OBATA, K., KANEKO, T. et TAMAMAKI, N. (2005). Demonstration of long-range gabaergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *Eur J Neurosci*, 21(6):1587–600. 0953-816X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TOMITA, H., OHBAYASHI, M., NAKAHARA, K., HASEGAWA, I. et MIYASHITA, Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*, 401(6754):699–703. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TOWLE, V. L., YOON, H. A., CASTELLE, M., EDGAR, J. C., BIASSOU, N. M., FRIM, D. M., SPIRE, J. P. et KOHRMAN, M. H. (2008). Ecog gamma activity during a language task : differentiating expressive and receptive speech areas. *Brain*, 131(Pt 8):2013–27. 1460-2156 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TRAUB, R. D., BIBBIG, A., LEBEAU, F. E., CUNNINGHAM, M. O. et WHITTINGTON, M. A. (2005a). Persistent gamma oscillations in superficial layers of rat auditory neocortex : experiment and model. *J Physiol*, 562(Pt 1):3–8. 0022-3751 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.

- TRAUB, R. D., CONTRERAS, D., CUNNINGHAM, M. O., MURRAY, H., LEBEAU, F. E., ROOPUN, A., BIBBIG, A., WILENT, W. B., HIGLEY, M. J. et WHITTINGTON, M. A. (2005b). Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts. *J Neurophysiol*, 93(4):2194–232. 0022-3077 (Print) Comparative Study Journal Article.
- TRAUB, R. D., WHITTINGTON, M. A., STANFORD, I. M. et JEFFERYS, J. G. (1996). A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*, 383(6601): 621–4. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TREUE, S. (2003). Visual attention : the where, what, how and why of saliency. *Curr Opin Neurobiol*, 13(4):428–32. 0959-4388 (Print) Journal Article Review.
- TREUE, S. et MARTINEZ TRUJILLO, J. C. (1999). Feature-based attention influences motion processing gain in macaque visual cortex. *Nature*, 399(6736):575–9. 0028-0836 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- TRUJILLO, L. T. et ALLEN, J. J. (2007). Theta eeg dynamics of the error-related negativity. *Clin Neurophysiol*, 118(3):645–68. 1388-2457 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
- TSODYKS, M., KENET, T., GRINVALD, A. et ARIELI, A. (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*, 286(5446):1943–6. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- UCHIDA, Y., LU, X., OHMAE, S., TAKAHASHI, T. et KITAZAWA, S. (2007a). Neuronal activity related to reward size and rewarded target position in primate supplementary eye field. *J Neurosci*, 27(50):13750–5. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- UCHIDA, Y., LU, X., OHMAE, S., TAKAHASHI, T. et KITAZAWA, S. (2007b). Neuronal activity related to reward size and rewarded target position in primate supplementary eye field. *J Neurosci*, 27(50):13750–5. 1529-2401 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ULLSPERGER, M., NITTONO, H. et von CRAMON, D. Y. (2007). When goals are missed : dealing with self-generated and externally induced failure. *Neuroimage*, 35(3):1356–64. 1053-8119 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ULLSPERGER, M. et von CRAMON, D. Y. (2003). Error monitoring using external feedback : specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 23(10):4308–14. 1529-2401 (Electronic) Journal Article.

- UNGERLEIDER, L. et MISHKIN, M. (1982). Two cortical visual pathways. In DJ., I., MA., G. et RJW., M., éditeurs : *Analysis of visual behavior*, pages 549–586. MIT Press, Cambridge.
- USHER, M., COHEN, J. D., SERVAN-SCHREIBER, D., RAJKOWSKI, J. et ASTON-JONES, G. (1999). The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*, 283(5401):549–554. 0036-8075 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- van VEEN, V., HOLROYD, C. B., COHEN, J. D., STENGER, V. A. et CARTER, C. S. (2004). Errors without conflict : implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn*, 56(2):267–76. 0278-2626 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- VARELA, F., LACHAUX, J. P., RODRIGUEZ, E. et MARTINERIE, J. (2001). The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4):229–39. 1471-003X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- VIDAL, J. R., CHAUMON, M., O'REGAN, J. K. et TALLON-BAUDRY, C. (2006). Visual grouping and the focusing of attention induce gamma-band oscillations at different frequencies in human magnetoencephalogram signals. *J Cogn Neurosci*, 18(11):1850–62. 0898-929X (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- von der MALSBERG, C. (1999). The what and why of binding : the modeler's perspective. *Neuron*, 24(1):95–104, 111–25. 0896-6273 (Print) Journal Article Review.
- von STEIN, A., CHIANG, C. et KONIG, P. (2000). Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(26):14748–53. 0027-8424 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- von STEIN, A. et SARNTHEIN, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration : from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38(3):301–13. 0167-8760 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- WALLIS, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci*, 30:31–56. 0147-006X (Print) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- WALLIS, J. D. et MILLER, E. K. (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci*, 18(7):2069–81. 0953-816X (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- WALTON, M. E., DEVLIN, J. T. et RUSHWORTH, M. F. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 7(11):1259–65. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.

- WANG, X. J. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci*, 24(8):455–63. 0166-2236 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review.
- WATANABE, M. et SAKAGAMI, M. (2007). Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 17 Suppl 1:i101–9. 1047-3211 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review.
- WEISSMAN, D. H., ROBERTS, K. C., VISSCHER, K. M. et WOLDORFF, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*, 9(7):971–8. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural.
- WHITTINGTON, M. A., TRAUB, R. D. et JEFFERYS, J. G. (1995). Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373(6515):612–5. 0028-0836 (Print) In Vitro Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- WILLIAMS, Z. M., BUSH, G., RAUCH, S. L., COSGROVE, G. R. et ESKANDAR, E. N. (2004). Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. *Nat Neurosci*, 7(12):1370–5. 1097-6256 (Print) Comparative Study Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- WOMELSDORF, T., FRIES, P., MITRA, P. P. et DESIMONE, R. (2006). Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature*, 439(7077):733–6. 1476-4687 (Electronic) Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't.
- WYART, V. et TALLON-BAUDRY, C. (2008). Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *J Neurosci*, 28(10):2667–79. 1529-2401 (Electronic) Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- YUVAL-GREENBERG, S., TOMER, O., KEREN, A. S., NELKEN, I. et DEOUELL, L. Y. (2008). Transient induced gamma-band response in eeg as a manifestation of miniature saccades. *Neuron*, 58(3):429–41. 1097-4199 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.
- ZANOLIE, K., VAN LEIJENHORST, L., ROMBOUTS, S. A. et CRONE, E. A. (2008). Separable neural mechanisms contribute to feedback processing in a rule-learning task. *Neuropsychologia*, 46(1):117–26. 0028-3932 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't.



# Annexes

## FEATURE ARTICLE

# Functional Significance of Olfactory-induced Oscillations in the Human Amygdala

Julien Jung<sup>1,2</sup>, Julie Hudry<sup>3</sup>, Philippe Ryvlin<sup>2</sup>, Jean-Pierre Royet<sup>3</sup>, Olivier Bertrand<sup>1</sup> and Jean-Philippe Lachaux<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSERM U280, Mental processes and brain activation. 151 Cours Albert Thomas, 69003, Lyon, France, <sup>2</sup>Functional Neurology and Epileptology Department, Research Unit EA 1880, Neurological Hospital, Lyon, France and <sup>3</sup>Neurosciences and Sensory Systems Laboratory, Claude-Bernard University, Lyon, France

**We recorded directly from the amygdalar nucleus of nine epileptic patients performing a delayed odor-matching recognition memory task. Time-frequency analysis of the responses to the odors revealed that the stimulations elicited induced oscillatory responses, as well as already described olfactory evoked potentials. These oscillatory responses were composed of two frequency components — one in the beta band (15–25 Hz) and a faster one, in the low gamma band (25–35 Hz) — both of which lasted during the full duration of the inspiration. In pairs of identical odors, the power of gamma oscillations was weaker for the second odorant (the target) than for the first one (the sample). We observed no such difference when the first and second odorants of a pair were different. Thus, gamma oscillations in the amygdala are weaker for repeated stimuli, a mechanism known as repetition suppression. This is consistent with an involvement of the human amygdala in the encoding and retrieval of olfactory information independently of its hedonic properties, at least in epileptic patients. Altogether, our results corroborate in humans evidence found in animals that oscillations serve as a common coding process of olfactory information.**

**Keywords:** amygdala, oscillations, recognition memory, stereoencephalography, time-frequency analysis

### Introduction

How does the human brain process olfactory information? The clinical investigation of the effect of focal brain lesions, as well as neuroimaging studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET), has helped to identify a set of critical structures involved in olfactory processing (Zatorre and Jones-Gotman, 1991, 2000; Zatorre *et al.*, 1992; Zald and Pardo, 2000; Royet and Plailly, 2004). While the olfactory bulb and perhaps regions of the primary olfactory cortex such as the anterior olfactory nucleus and olfactory tubercle can carry out basic functions such as odor detection, other brain regions seem to be involved in higher-order olfactory processing. Olfactory memory, for instance, activates a neural network including the piriform and orbitofrontal cortices and the hippocampus (Dade *et al.*, 2002; Gottfried *et al.*, 2002, 2004; Wilson and Stevenson, 2003; Plailly *et al.*, 2005). The inferior frontal gyrus is involved in identification of semantic representations of odors (Royet *et al.*, 1999; Kareken *et al.*, 2003; Savic and Berglund, 2004). Emotions induced by odors activate a complex neural circuit, involving the amygdala, the insula and the left orbitofrontal cortex (Zald and Pardo, 1997; Anderson *et al.*, 2003; Royet *et al.*, 2003). Although very informative, lesion and cerebral imaging studies have produced evidence of olfactory neural networks only in terms of spatial localization.

A better understanding of the olfactory networks requires the investigation of their dynamics. Time-resolved electrophysiological studies allow the assessment the latencies, durations and order of activations of each olfaction-related brain region. They further enable the spectral structure of those activations, that is, whether they involve neural oscillations in specific frequency ranges, to be understood (Singer, 1999; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999; Lachaux *et al.*, 2000; Engel and Singer, 2001). All this complexity cannot be seen with functional imaging techniques since they project local neural responses down to single metabolic activation values. Numerous studies performed in animals have shown that oscillations may intervene in the coding of olfactory information in the olfactory bulb and rhinal cortices (Freeman *et al.*, 1983; Freeman and Viana Di Prisco, 1986; Laurent, 2002; Buonviso *et al.*, 2003). For instance, in insects, repeated odor sampling leads to a decrease in response strength, accompanied by a progressive synchronization of the oscillatory responses recorded in the antennal lobe, an analogue of the olfactory bulb (Stopfer and Laurent, 1999). In other sensory modalities, high-frequency oscillations (the so-called gamma-oscillations >30 Hz) have been related to numerous cognitive operations and particularly top-down processing like the holding of visual information in short-term memory (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999; Engel *et al.*, 2001; Tallon-Baudry *et al.*, 2001).

Due to clinical constraints, time-resolved human electrophysiological studies can be carried with precise anatomical resolution only in a small number of patients (Lachaux *et al.*, 2003). This is probably why the dynamics of olfaction and the possible role of neural oscillations have been rarely documented in humans. The frequent exploration with intracerebral EEG electrodes of the medial temporal lobe of epileptic patients candidate for surgery provides an exceptional opportunity to investigate the timing of some elements of the human olfactory networks.

In a series of such recordings performed by our group, we found that the presentation of odors generated an olfactory evoked potential (OEP), followed by a strong oscillatory response in the amygdala (Hudry *et al.*, 2001). This study confirmed earlier observations that described amygdalar oscillations in response to odors without describing their exact timing (Halgren *et al.*, 1977; Hughes and Andy, 1979). However, our previous study focused primarily on the characteristics of the evoked potential (Hudry *et al.*, 2001), and the functional role of those amygdalar oscillations induced by odors is still unknown. In this paper, we investigate in detail the properties of the oscillatory response component in this memory task. We used time-frequency analysis to reanalyse the human intracranial data recorded by Hudry *et al.* (2003)

during a delayed match-to-sample task. We hypothesized that odorant-induced amygdalar oscillations may be a neural correlate of local olfactory processing, and should vary according to the type of olfactory processing: encoding versus recognition. Using time-frequency analysis, we found that low-gamma (25–35 Hz) oscillations induced in the amygdala are reduced by the repetition of identical stimulations, indicative of a possible repetition-suppression mechanism. This observation suggests that the amygdala may be involved in short-term olfactory memory.

## Materials and Methods

### Patients

Eighteen patients (13 females) investigated with SEEG for therapeutic purposes participated in the study. All patients were right-handed. None of the patients suffered from nasal pathology, nor smell disturbance or chronic ear, nose and throat disease. The experimental procedure was made at least 24 h until any clinical seizure. These patients were all affected by pharmaco-resistant partial epilepsy. This intracranial procedure included the stereotactic implantation from 6 to 15 depth electrodes in various intracerebral sites. The choice of the sites of implantation was made upon preoperative data, including MRI, video-scalp monitoring, fluorodesoxyglucose PET and ictal SPECT. Of the 18 patients, nine were excluded from the study because of: (i) epileptic discharges during the test and/or frequent interictal spikes in the amygdala; and (ii) frequent artifacts precluding time-frequency analysis. All patients gave their fully informed consent to participate in the study, which did not involve any invasive procedure other than that of the intracranial EEG recordings routinely performed in our department.

### SEEG Procedure

Electrodes implantation was realized following the method of Bancaud and Talairach (1973). The electrodes were implanted while the patient's head was fixed with a stereotactic frame using a planar grid parallel to the midline vertical of the Talairach's stereotactic atlas (Talairach and Tournoux, 1988). Thus, all the electrode tracks were perpendicular to the midline vertical plane. Each electrode had between 5 and 15 contact sites within the tissue, consecutive sites being separated 3.5 mm apart (centre to centre). The anatomical location was determined by the superimposition of the frontal skull X-rays with the electrodes in place and the frontal MRI slice corresponding to each set of electrode coordinates. In seven patients, the amygdala was implanted unilaterally (five in the right amygdala, two in the left amygdala) and in two patients, the amygdala was implanted bilaterally.

### Experimental Procedure

The experimental procedure consisted of a delayed match-to-sample recognition task, as detailed in Hudry *et al.* (2003). Briefly, the test was performed between days 5 and 7 following electrode implantation. Twenty-four odorants were used in the present study, selected from those found to be unfamiliar in a previous study with 71 healthy subjects (Royet *et al.*, 1999). They also presented similar subjective intensity ratings and neutral hedonic ratings, so that in principle they could not be discriminated solely from these characteristics. The judgements on odorants were not assessed in our patients group (the post-hoc collection of these ratings could not be obtained in the epilepsy patients). The odorants were contained in 20 ml yellow glass bottles with polyethylene screw lids (Fischer, Erlancourt, France). An odorant solution (10%) was obtained by diluting 0.5 ml of product in 4.5 ml of an odourless solvent (mineral oil). It was placed in the bottle and absorbed by compressed filaments of polypropylene.

Sixteen pairs of odorants were presented in successive trials, 120 s apart. A trial consisted of a sample odorant (encoding condition) and a target odorant (retrieval condition). The inter-stimulus interval was fixed at 30 s, an interval sufficient to prevent sensory adaptation (Jehl *et al.*, 1994). In eight trials the sample odorant matched the target odorant, and in the other eight trials the sample odorant mismatched the target odorants. The trials were presented in a pseudo-random order that was identical for all patients.

Each odorant was administered monorhinally in the nostril ipsilateral to the epileptogenic focus, while the patients held the contralateral nostril closed with a finger. Before the experimental procedure, the patients were instructed on how to breathe the odorants. The patients were asked to breathe in evenly with the glass bottle containing the odorant just under the stimulated nostril. The patients had to keep a steady respiratory rhythm during the stimulations. The presentation time of the odorants (defined by the inhalation duration) varied from 4 to 5 s. After smelling the second odor of each pair, the patients were asked to judge whether the odors of the pair matched or not. The respiratory signal of each patient was monitored with a low-pressure airflow sensor.

### Recording and Data Analysis

Intracerebral recordings were conducted using an audio-video-EEG monitoring system (Micromed, Treviso, Italy), which allowed the simultaneous recording of 96 depth-EEG channels sampled at 128 Hz with an analogue filter band-pass of 0.3–64 Hz. The electrophysiological signal was recorded from electrodes implanted stereotactically in either the right or the left amygdala, and were referenced to the contact of another depth electrode located extracortically near the skull. Trials showing epileptic spikes were discarded from the analysis.

### OEP Analysis

OEPs were calculated off-line separately for sample odorants of matching and mismatching pairs, and for target odorants of matching and mismatching pairs. The stimulus onset was defined as the first onset of the inspiration of the respiratory signal during odorant presentation. The stimulus onset was therefore determined by the end of a flat line in the breathing signal that corresponded to the end of the expiration through the mouth.

The OEPs were composed of two main components that were consistent across subjects: a first positive peak around 300 ms followed by a negative peak around 540 ms. OEP analysis was realized on the amygdalar contact with the largest OEP.

### Time-Frequency Analysis

For each single trial, bipolar derivations computed between adjacent electrode contacts were analyzed in the time-frequency domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelets (Tallon-Baudry *et al.*, 1997), thus providing a time-frequency power map

$$P(t, f) = |w(t, f) \times s(t)|^2$$

where  $w(t, f)$  was for each time  $t$  and frequency  $f$  a complex Morlet's wavelet

$$w(t, f) = A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \times \exp(2i\pi ft)$$

with  $A = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2}$  and  $\sigma_t = 1/(2\pi\sigma_f)$ , and  $\sigma_f$  a function of the frequency  $f$ ,  $\sigma_f = f/7$ .

For each patient, single trial time-frequency (TF) maps were averaged across three different stimulus groups to produce six average TF maps: either across all the odorants with a similar position in their pair [all the sample (i.e. first) stimuli or all the target (i.e. second) stimuli] to provide sample (1) and target (2) average TF maps, across all the target odorants that did not match their sample odorants [mismatch target average TF map (3)], across all the target odorants that did match their sample odorants [match target average TF map (4)], across all the sample odorants that did not match their target odorants [mismatch sample average TF map (5)] or across all the sample odorants that did match their target odorants [match sample average TF map (6)]. For visualization purposes only, those average TF maps were normalized frequency by frequency relative to a pre-stimulus baseline according to the following procedure ( $z$ -transform): (i) we computed for each frequency  $f$  the mean  $m(f)$  and the standard deviation  $s(f)$  of the average TF map over a [-4000 to -1000 ms] prestimulus baseline; and (ii) for each average TF map, each energy value at frequency  $f$  and time  $t$ ,  $P(t, f)$  was replaced by  $(P(t, f) - m(f))/s(f)$ . For each patient, these time-frequency maps were computed for each contact.

The statistical analyses focused on the comparison between the raw values of post-stimulus TF energies respectively measured in (i) the sample and target average TF maps; (ii) the mismatch and match target

average TF maps; (iii) the mismatch target and mismatch sample average TF maps; and (iv) the match target and match sample average TF maps. An initial visual inspection of the TF maps revealed the presence of two distinct oscillatory components in the response (see Fig. 3): a first one in the beta range in a TF region of interest (TFROI) covering [1000–6000 ms] and [15–25 Hz] and a second one in the gamma range in a TFROI covering [1000–6000 ms] and [25–35 Hz]. We focused the statistical analysis on those two TFROIs. Eight analyses were performed (two TFROIs  $\times$  the four comparisons defined above) using non-parametric paired Wilcoxon Rank tests, that each time compared two series of nine values (corresponding to the nine patients). Correlations between the OEP amplitudes and the gamma band response energies were computed with the non-parametric Spearman Rank Correlation test. Electrophysiological analysis were made by the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed in the INSERM U280 laboratory.

## Results

### Recordings from the Amygdala

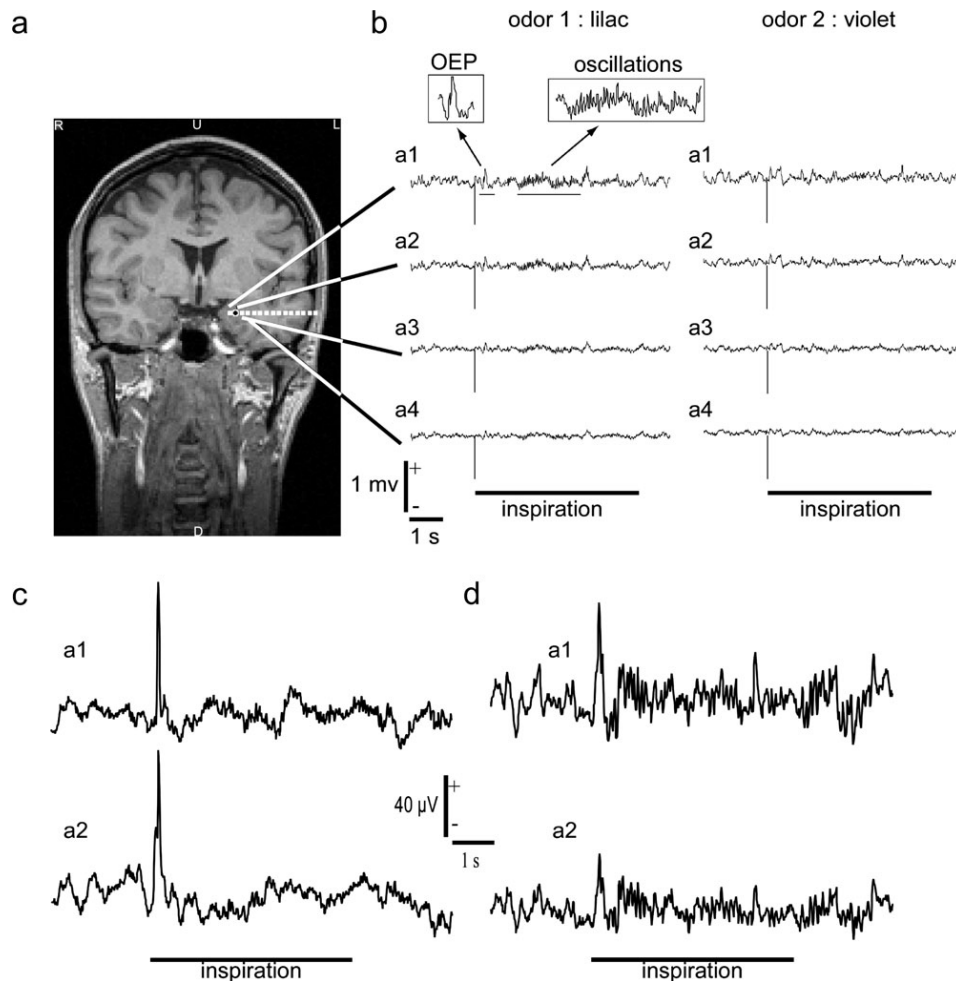
All nine patients performed the delayed match-to-sample recognition test successfully. None of them exhibited epilepti-

form discharges or spikes evoked by odorant stimulations in the amygdala. The mean number of correctly recognized pairs of odorants was  $12 \pm 2.73$  (mean  $\pm$  SD), corresponding to 75% of the pairs. Those behavioral results were compared with those of a control group in a previous study (Hudry *et al.*, 2003).

### Olfactory Evoked Potentials

All odorants (both sample and target stimulations) generated in each patient an OEP in the recorded amygdala (Fig. 1). Those OEPs had two components — an early positive peak and a later negative peak — which were often visible in single trials. The OEPs were usually recorded in the four deepest contacts of the amygdala electrode, with the amplitude of the positive peak decreasing from the deepest one to the more superficial one, in the referential recordings (i.e. monopolar). In our recordings, the OEPs were specific to the amygdala and were not observed in any other contact outside this structure within our field of exploration.

In the amygdala, the mean latency of the positive peak (P1) of the OEPs elicited by the sample odorants was  $349 \pm 43$  and



**Figure 1.** Example of electrophysiological recordings in three patients (Pt1, Pt2, Pt3) collected from the amygdalar nucleus. (a) Coronal MRI showing the electrode implanted in the left amygdala of Pt1. The four deepest contacts (a1, a2, a3, a4) were located inside the amygdala. Black contact: site of maximal energy of gamma oscillations induced by the odorants. (b) Raw monopolar recordings obtained after the presentation of two odorants of a pair (lilac and violet) in the amygdala of Pt1. The stimulus onset is at 0 ms (vertical bar). Horizontal bar: duration of stimulus presentation used for statistical analyses. The two enlarged boxes show the OEPs and the subsequent oscillatory response. (c) Raw monopolar recordings obtained after the presentation of one odorant of a pair in the amygdala of Pt2. Responses in the two deepest contacts are shown (a1, a2). Horizontal bar: duration of stimulus presentation used for statistical analyses. (d) Raw monopolar recordings obtained after the presentation of one odorant of a pair in the amygdala of Pt3. Responses in the two deepest contacts are shown (a1, a2). Horizontal bar: duration of stimulus presentation used for statistical analyses.

305 ± 82 ms for the target odorants, although this difference in latency did not reach significance ( $P = 0.06$ , paired Wilcoxon Rank test), probably because of the small number of patients (Fig. 2). The amplitude of P1 was 103 ± 43 μV for sample odorants and 67 ± 32 μV for target odorants, which represented a significant difference of amplitude ( $P = 0.02$ ). The amplitude of the P1 evoked by matching targets was reduced as compared with matching samples ( $P = 0.01$ ). The amplitude of the P1 was not different between mismatching targets and mismatching samples ( $P > 0.05$ ). The N2 amplitude was also reduced for target odorants as compared with sample odorants ( $P = 0.04$ ).

### Oscillatory Components of the Olfactory Response

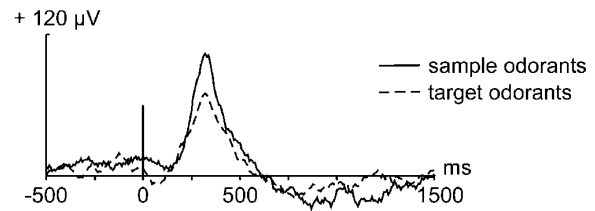
Besides the OEPs, all odorants (samples and targets) elicited oscillatory responses in the amygdala. They were clearly visible in the raw intracerebral EEG data (Fig. 1) and could last until the end of the stimulation (as defined from the respiratory signal). As for the OEPs, these oscillatory bursts were recorded on the deepest contacts of the amygdala electrode. The oscillations usually started after the principal positive peak of the OEPs.

The peak frequency of the oscillatory response induced by odorants was 19.5 ± 9.0 Hz for the sample odorants, 20.2 ± 9.5 Hz for the target odorants, 18.3 ± 8.2 Hz for the matching target odorants and 19.2 ± 9.1 Hz for the mismatching target odorants. The mean peak frequency was not statistically different between those conditions ( $P > 0.05$ , paired Wilcoxon Rank test).

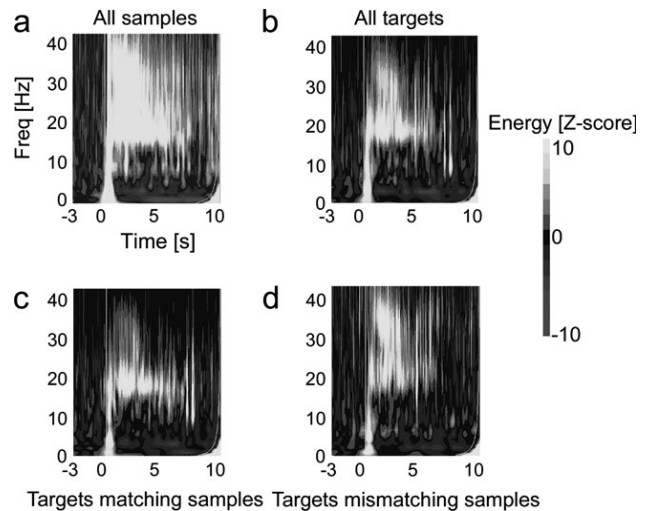
Figure 3 shows the mean time–frequency maps of the amygdalar response averaged across the nine patients for all odorants divided into four stimulation classes: (i) sample odorants (Fig. 3a); (ii) target odorants (Fig. 3b); (iii) target odorants that matched their sample odorants (Fig. 3c); and (iv) target odorants that mismatched their sample odorants (Fig. 3d). Olfactory stimulations induced strong oscillations components in the amygdala, with a mean Z-score of 10 or more compared with the [−4000 to −1000 ms] baseline prestimulation period. In addition to a low frequency component (<15 Hz) that corresponds to the TF trace of the OEP, the TF maps revealed two main oscillating components above 15 Hz: one in the beta range (15–25 Hz) and one in the low gamma range (25–35 Hz). The energy of both components decreased progressively until the end of respiratory modulations, several seconds after the stimulus onset.

### Gamma Oscillations

We measured the latency at half of the maximal energy of the oscillations, the half-height latency, in each experimental condition. The half-height latency of the response in the gamma range was 1625 ± 455 ms for the sample odorants, 1587 ± 666 ms for the target odorants, 1612 ± 679 ms for the matching targets and 1637 ± 669 ms for the mismatching targets. There was no difference in half-height latency of the gamma responses across those different conditions ( $P > 0.05$ , paired Wilcoxon Rank test). The statistical analyses revealed that the energy of the low gamma oscillations was greater for sample odorants than for target odorants in the TFROI [1000–6000 ms post-stimulus; 25–35 Hz] ( $P = 0.03$ , paired Wilcoxon Rank test). This difference was also significant when we included in the analysis only the stimulations that were correctly recognized ( $P = 0.02$ ). In addition, among the target odorants, the mismatching odorants induced stronger gamma oscillations than the matching odorants (in the same TFROI [1000–6000 ms] × [25–35 Hz]).



**Figure 2.** Monopolar OEPs obtained from the amygdala in response to the 16 sample odorants (solid line) and to the 16 target odorants (dotted line), averaged across the nine patients. The vertical bar shows the stimulus onset.



**Figure 3.** Mean time–frequency responses to odorants inside the amygdala averaged across the nine patients. The normalized time–frequency maps display the increase of power relative to the [−4000 to −1000 ms] baseline (in standard deviations). The stimulus onset is at 0 s. (a) mean response to all the sample odorants. (b) Mean response to all the target odorants. (c) Mean response to the target odorants matching their sample odorants. (d) Mean responses to the target odorants mismatching their sample odorants. Notice the low-frequency component (<10 Hz) corresponding to the time–frequency trace of the OEPs and the high-frequency component (from 15 to 40 Hz). This high frequency component was composed of a beta component [15–25 Hz] and a gamma component [25–35 Hz] which were considered separately for statistical analyses.

This difference was significant, once again, whether it applied to all the target odorants ( $P = 0.03$ ) or only to the target odorants correctly recognized ( $P = 0.03$ ).

We then compared, for the matching pairs, the energy of the gamma oscillations induced by the sample and their corresponding (identical) target odorants. In those matching pairs, sample odorants elicited stronger gamma oscillations than the subsequent target odorants ( $P = 0.02$ ). In contrast, there was no significant difference between sample and target odorants in mismatching pairs ( $P > 0.05$ ).

There was also no difference in peak frequency or in half-height latency between the responses in the left amygdala ( $n = 7$  right amygdala) and the right amygdala ( $n = 4$  left amygdala) (comparison between the two subpopulations of amygdalar recordings, with two bilateral patients included in both groups).

Finally, we tested for a significant correlation between the amplitude of the OEPs and the energy of the low gamma band response, but found none ( $P > 0.05$ ).

### Beta Oscillations

The half-height latency of the response in the beta range was 1856 ± 678 ms for sample odorants, 1637 ± 796 ms for target

odorants,  $1512 \pm 807$  ms for matching targets and  $1837 \pm 740$  ms for mismatching targets. There was no difference in half-height latency of the beta responses across those different conditions ( $P > 0.05$ ). For the comparisons of energy of oscillations in the beta range, we performed exactly the same tests for the other TFR0I in the beta band ( $[1000\text{--}6000 \text{ ms}] \times [15\text{--}25 \text{ Hz}]$ ) and found no significant differences between stimulus types ( $P > 0.05$ ).

### Lateralization of the Oscillatory Responses

Two patients underwent a bilateral stereotactic implantation of both amygdalar nuclei. This opportunity allowed us to assess the lateralization of the amygdalar oscillations after monorhinal olfactory stimulations. One of the two patients was stimulated in the right nostril (with a right epileptogenic focus) and the other patient in the left nostril (with a left epileptogenic focus). In both cases, the oscillations induced by olfactory stimulations were solely located in the amygdala ipsilateral to the stimulated nostril (Fig. 4).

### Influence of the Breathing Pattern

One possible concern with those results is that the difference in gamma energy between stimulation classes could be due to differences in the breathing amplitude. To control for such an effect, we measured, for each odor, the amplitude of the respiratory signal during the first 5 s following the stimulus onset (precisely, the norm of the respiratory signal after removal of its mean), then averaged those values across stimuli of the same class to provide an estimate of the breathing amplitude for that class. For each patient, this amplitude was compared for sample versus target odorants, and there was no significant difference across the nine patients ( $P > 0.05$ ). Also, there was no significant difference across the nine patients between the respiration amplitudes for the matching versus mismatching target odorants ( $P > 0.05$ ). There was also no difference

between the respiration amplitudes of the matching samples versus matching target and between mismatching targets versus mismatching samples ( $P > 0.05$ ). Therefore, the differences observed between stimulus conditions in the gamma band could not be attributed to differences in respiratory patterns.

### Discussion

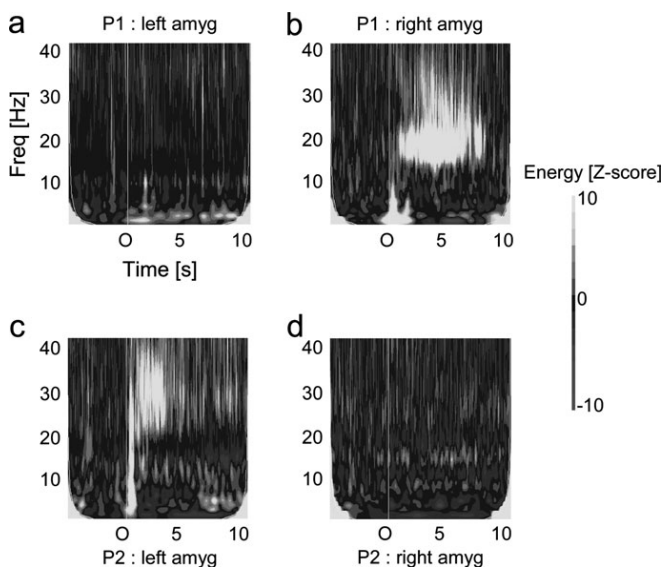
Our study confirms from direct electrophysiological recordings that in humans, the amygdala is responsive to odorous stimuli usually described as unfamiliar and hedonically neutral. In our sample of epileptic patients, the spectrum of amygdalar responses comprises both OEPs and induced oscillations. The induced oscillations split into two frequency bands, the beta range (15–25 Hz) and the low gamma range (25–35 Hz), and last during all the inspiratory phase (4–5 s), in contrast with the OEPs. In the gamma range, the oscillatory component proved to be dependent on the position and similitude of odorants within each pair, suggesting a role of amygdalar nucleus in olfactory memory.

### Involvement of the Amygdala in Odor Memory

The amygdala is known to be central to olfaction. The amygdalar nucleus receives massive olfactory projections (Swanson and Petrovich, 1998): the main olfactory system component of the amygdala receives its main inputs from the olfactory bulb plus inputs from the primary (piriform cortex) and secondary olfactory areas (the orbitofrontal and insular cortices), and from medial prefrontal, perirhinal and hippocampal cortical areas (Carmichael *et al.*, 1994; Bruce and Neary, 1995; Petrovich *et al.*, 1996; Shipley and Ennis, 1996). There is strong evidence that the amygdala can modulate memory consolidation via its many connections with regions of the brain involved in mnemonic processing, such as the hippocampus, rhinal cortices and ventral striatum (Cahill and McGaugh, 1998; Cahill *et al.*, 2001). Further, animals studies have shown that the bilateral inactivation of the baso-lateral amygdala abolishes olfactory learning (Cahill and McGaugh, 1998; Cahill *et al.*, 2001; Kilpatrick and Cahill, 2003). The amygdala could mediate the behavioral relevance of sensory stimulations by providing values to olfactory cues predicting positive or negative outcomes. In humans, it was observed that a selective bilateral damage of the amygdala resulted in severe impairment in odor-paired associative learning, odor-name matching and odor-odor recognition memory (Markowitsch *et al.*, 1994; Buchanan *et al.*, 2003), also supporting the view that the human amygdala is implicated in the memorization of behaviorally significant odors.

### Olfactory-induced Oscillations

The oscillations that we observed had already been described in humans in a few other EEG studies, even though their exact functional significance was never elucidated (Narabayashi *et al.*, 1963; Halgren *et al.*, 1977; Hughes and Andy, 1979). Hughes and Andy (1979) studied the responses to seven different odorants and found that the stimulations induced broadband frequencies oscillations (40–70 Hz) in the amygdala. They considered the 40–70 Hz component as the most likely related to sensory processing, as it provided the more distinctive and common patterns related to odorant stimulations. Using single and multiple units electrodes, Halgren *et al.* (1977) found changes in the firing rate in the amygdala during sniffing from both empty and odorous flasks. This led them to suggest that the



**Figure 4.** Lateralization of the amygdalar oscillations induced by the odorants in the two patients with a bilateral implantation of the amygdala. Top: responses in a patient with a right nostril stimulation. (a) Response in the left amygdala. (b) Response in the right amygdala. Bottom: same for a patient with a left nostril stimulation. (a) Response in the left amygdala. (b) Response in the right amygdala.

amygdalar nucleus response reflects more cardiovascular and respiratory regulations than sensory processing. Our study does not give support to this hypothesis because odorant-induced oscillations did not vary like the amplitude of the respiratory pattern in the amygdala; the repetition of stimulations decreased the power of gamma oscillations while respiratory intensity remained constant.

We found the oscillations to be restricted to the amygdala. However, this does not preclude the fact that they could be present elsewhere, in regions not recorded in this study. They could also be driven by neighbouring structures, such as perirhinal cortex and the piriform cortex. For instance, it has been shown in cats that the lateral amygdala and the perirhinal cortex can exhibit spontaneously phase-related oscillations, supporting the genesis of coherent neuronal activities at various frequencies between these two structures (Collins *et al.*, 2001). Moreover, it would be interesting to test whether the piriform cortex, which was recently found to be involved in odor memory (Dade *et al.*, 2002; Gottfried *et al.*, 2004; Plailly *et al.*, 2005), could generate such oscillations and whether they are phase-locked with the amygdala.

In the two patients with a bilateral stereotactic implantation of both amygdala nuclei, oscillations were recorded only in the amygdala ipsilateral to the stimulated nostril. We acknowledge that any interpretation on lateralization of the olfactory processing in the amygdala is obviously limited by the patient epileptic condition. However, as shown in our patients, the strongest oscillatory response was observed in the amygdala ipsilateral to the epileptogenic focus. This could suggest that the observed oscillatory lateralization is not solely due to a functional inhibition of the epileptogenic amygdala. This lateralization of the olfactory responses is in agreement with anatomical studies showing that the central olfactory connections to the primary olfactory structures, such as the amygdala, are predominantly ipsilateral to the stimulated side (Carmichael *et al.*, 1994).

### **Role of Amygdalar Oscillations in Odor Memory**

What physiological mechanism could amygdalar oscillations index? It has been postulated that amygdalar oscillations play a crucial role in the consolidation of emotionally arousing stimuli by promoting synaptic plasticity and cooperation among various neocortical sites (Collins *et al.*, 2001). Nevertheless, (i) we used rather hedonically neutral and unfamiliar stimuli (at least, judged as such by a population of 71 normal subjects); and (ii) we found a modulation of gamma oscillations with the sample target factor, whereas hedonicity did not covary with this factor. It therefore seems unlikely that amygdalar oscillations reflect only a reaction to the emotional intensity of odorants. For the same reasons, gamma oscillations do not simply index the intensity of the odorants. However, intensity and hedonicity ratings based on healthy controls subjects are not necessarily applicable to epilepsy patients with medial temporal damage since data suggest that amygdala may encode odor intensity or hedonicity. It is therefore possible that the comparisons between matching and mismatching odorant sets could be due to perceived differences in intensity or hedonicity, rather than to differences in stimulus matchability. One possibility is that oscillations above 20 Hz participate in the mnemonic rehearsal of olfactory information, as this has already been found for visual stimuli (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999; Tallon-Baudry *et al.*, 2001) during the short-term maintenance

of visual objects. Gamma oscillations may thus be related to top-down processes such as active attentional modulation or memory maintenance (Engel *et al.*, 2001). In this regard, it is worth noting that the gamma band components that have been associated with top-down influences often extend in frequencies higher than the ones accessible in this study. Further studies on the present topic should therefore use sampling frequencies higher than 128 Hz (preferably above 500 Hz).

An alternative explanation could be a peripheral adaptation (at the nose level, for instance). However, the inter-stimulus interval was set to 30 s, an interval which is known from previous studies (Jehl *et al.*, 1994) to be sufficient to prevent sensory adaptation. Second, adaptation seems to produce effects less stimulus-specific than those we observed: when measuring, using scalp EEG recordings, the potentials evoked by two consecutive olfactory stimulations, the potential evoked by the second stimulation had a smaller amplitude than the potential evoked by the first one, even if the two odorants were different, as with a cross-adaptation effect (Pause and Krauel, 2000). Indeed, we did not observe such a cross-adaptation effect (which would be inconsistent with a role in memory), but found an effect more consistent with a self-adaptation phenomenon, since the diminution in oscillations amplitude occurred only for pairs of identical odors.

Finally, one interpretation of the functional role of the oscillations in the amygdala is that they may participate in a repetition-suppression mechanism that subserves short-term memory (Desimone, 1996; Hudry *et al.*, 2003). As for OEPs, we showed that the reduction of gamma oscillations energies between sample and target stimuli was present only when identical stimuli were presented (matching pairs), but not when these stimuli were different (mismatching pairs). We therefore postulate that these modulations can be related to a perceptual priming such as the neural mechanism of repetition suppression, which is a reduction of the neural firing rate to repeated stimuli. Desimone (1996) suggested that this effect is a by-product of a 'sharpening' of a stimulus representation in the cortex. With stimulus repetition, the neural network becomes sparser and more selective to the stimuli. Interestingly, a repetition suppression effect on gamma oscillations has been shown previously in the visual modality using scalp EEG in humans (Gruber and Muller, 2002). Our study may thus extend these results to the olfactory system.

We can also not rule out that the gamma modulations were related to a decrease of attentional load for identical stimuli. Matching target odorants could indeed be less attention catching than mismatching ones, and could thus lead to a reduced oscillatory synchronization. The decrease in response for repeated odorants may also suggest that the amygdala is involved in novelty detection. In previous neuroimaging studies, the amygdala has been shown to be sensitive to novelty in various sensory modalities (Zald, 2003). In all cases, these results suggest that the amygdala keeps a neural trace of previous odorants and may therefore play a role in olfactory short-term memory.

### **Conclusion**

In animals, oscillations are thought to play a role in the coding of behaviorally significant olfactory events, for instance those experimentally associated with a reward or following repeated presentations of the same odor during learning (Freeman and

Schneider, 1982; Perez-Orive *et al.*, 2002; Ravel *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 2004). The present study supports for the first time that oscillations may also participate in coding mechanisms in the human olfactory system. In particular, the 25–35 Hz oscillations recorded in the amygdala could participate in the encoding and retrieval of olfactory information, possibly via a ‘repetition suppression’ mechanism.

## Notes

This study was funded by grants from the Fondation pour la Recherche Médicale. J.P.L. was funded by a grant from the Fyssen Fondation.

Address correspondence to Julien Jung, Mental Processes and Brain Activation, INSERM U280, 151 Cours Albert Thomas, 69003, Lyon, France. Email: jung@lyon.inserm.fr.

## References

- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6:196–202.
- Bancaud J, Talairach J (1973) Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy. *Rev Otoneuroophthalmol* 45:315–328.
- Bruce LL, Neary TJ (1995) The limbic system of tetrapods: a comparative analysis of cortical and amygdalar populations. *Brain Behav Evol* 46:224–234.
- Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R (2003) A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn Mem* 10:319–325.
- Buonviso N, Amat C, Litaudon P, Roux S, Royet JP, Farget V, Sicard G (2003) Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur J Neurosci* 17:1811–1819.
- Cahill L, McGaugh JL (1998) Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 21:294–299.
- Cahill L, McGaugh JL, Weinberger NM (2001) The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends Neurosci* 24:578–581.
- Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL (1994) Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:403–434.
- Collins DR, Pelletier JG, Pare D (2001) Slow and fast (gamma) neuronal oscillations in the perirhinal cortex and lateral amygdala. *J Neurophysiol* 85:1661–1672.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2002) Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125:86–101.
- Desimone R (1996) Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13494–13499.
- Engel AK, Singer W (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* 5:16–25.
- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704–716.
- Freeman WJ, Schneider W (1982) Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors. *Psychophysiology* 19:44–56.
- Freeman WJ, Viana Di Prisco G (1986) Relation of olfactory EEG to behavior: time series analysis. *Behav Neurosci* 100:753–763.
- Freeman WJ, Viana Di Prisco G, Davis GW, Whitney TM (1983) Conditioning of relative frequency of sniffing by rabbits to odors. *J Comp Psychol* 97:12–23.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:10819–10828.
- Gottfried JA, Smith AP, Rugg MD, Dolan RJ (2004) Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42:687–695.
- Gruber T, Muller MM (2002) Effects of picture repetition on induced gamma band responses, evoked potentials, and phase synchrony in the human EEG. *Brain Res Cogn Brain Res* 13:377–392.
- Halgren E, Babb TL, Crandall PH (1977) Responses of human limbic neurons to induced changes in blood gases. *Brain Res* 132:43–63.
- Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Maugeiere F (2001) Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex* 11:619–627.
- Hudry J, Perrin F, Ryvlin P, Maugeiere F, Royet JP (2003) Olfactory short-term memory and related amygdala recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 126:1851–1863.
- Hughes JR, Andy OJ (1979) The human amygdala. I. Electrophysiological responses to odorants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 46:428–443.
- Jehl C, Royet JP, Holley A (1994) Very short term recognition memory for odors. *Percept Psychophys* 56:658–668.
- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dzemidzic M, Hutchins GD (2003) Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17:482–495.
- Kilpatrick L, Cahill L (2003) Modulation of memory consolidation for olfactory learning by reversible inactivation of the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 117:184–188.
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Adam C, Hasboun D, Varela FJ (2000) A quantitative study of gamma-band activity in human intracranial recordings triggered by visual stimuli. *Eur J Neurosci* 12:2608–2622.
- Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P (2003) Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris* 97:613–628.
- Laurent G (2002) Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat Rev Neurosci* 3:884–895.
- Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R, Brechtelsbauer D, Heuser L, Gehlen W (1994) The amygdala’s contribution to memory — a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 5:1349–1352.
- Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J Neurosci* 24:389–397.
- Narabayashi H, Nagao T, Saito Y, Yoshida M, Nagahata M (1963) Stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. *Arch Neurol* 9:1–16.
- Pause BM, Krauel K (2000) Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *Int J Psychophysiol* 36:105–122.
- Perez-Orive J, Mazor O, Turner GC, Cassenaer S, Wilson RI, Laurent G (2002) Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science* 297:359–365.
- Petrovich GD, Risold PY, Swanson LW (1996) Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *J Comp Neurol* 374:387–420.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot M, Delon-Martin C, Rouby C, Segebarth C, Royet JP (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage* 24:1032–1041.
- Ravel N, Chabaud P, Martin C, Gaveau V, Hugues E, Tallon-Baudry C, Bertrand O, Gervais R (2003) Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60–90 Hz) and beta (15–40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 17:350–358.
- Royet JP, Plailly J (2004) Lateralization of olfactory processes. *Chem Senses* 29:731–745.
- Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G, Holley A, Maugeiere F, Comar D, Froment JC (1999) Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 11:94–109.
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003) fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20:713–728.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21:271–278.
- Shipley MT, Ennis M (1996) Functional organization of olfactory system. *J Neurobiol* 30:123–176.
- Singer W (1999) Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49–65, 111–125.
- Stopfer M, Laurent G (1999) Short-term memory in olfactory network dynamics. *Nature* 402:664–668.



- Swanson LW, Petrovich GD (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21:323-331.
- Talairach J, Tournoux SF (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme Medical Publishers.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151-162.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Perrier J (1997) Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17:722-734.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer C (2001) Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* 21:RC177.
- Wilson DA, Stevenson RJ (2003) The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends Neurosci* 26:243-247.
- Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 41:88-123.
- Zald DH, Pardo JV (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4119-4124.
- Zald DH, Pardo JV (2000) Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36:165-181.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1991) Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain* 114:71-84.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2000) Functional imaging of the chemical senses. In: *Brain mapping: the systems* (Toga AW, Mazziotta JC, eds), pp. 403-424. San Diego, CA: Academic Press.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339-340.