



**HAL**  
open science

# Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements

Marie Rothé

## ► To cite this version:

Marie Rothé. Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10268 . tel-00710536

**HAL Id: tel-00710536**

**<https://theses.hal.science/tel-00710536>**

Submitted on 21 Jun 2012

**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.

**THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Délivrée par

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

ECOLE DOCTORALE Neurosciences et Cognition

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 30 novembre 2010  
par

**ROTHE Marie**

**Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du  
cortex préfrontal dorsolatéral  
et interactions  
lors de l'adaptation des comportements**

**Composition du jury :**

PROCYK Emmanuel	Directeur de thèse
GERVAIS Rémi	Président du jury
BOUSSAOU Driss	Rapporteur
TALLON-BAUDRY Catherine	Rapporteur
WIENER Sidney	Examineur
BERTRAND Olivier	Examineur

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. le Professeur L. Collet

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

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

M. le Professeur D. Simon

Secrétaire Général

M. G. Gay

## *COMPOSANTES SANTE*

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

## *COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE*

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Département GEP

Directeur : M. N. Siauve

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Département Physique

Directeur : Mme S. Fleck

Département Sciences de la Terre

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. Collignon

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Institut de Science Financière et d'Assurance

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M R. Bernard

---

**RESUME : Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements**

Agir de façon optimale dans un environnement incertain nécessite d'évaluer et de comparer les coûts et bénéfices des différentes alternatives. Cela implique aussi de réguler et de contrôler le comportement de façon flexible pour optimiser les périodes de recherche de gains ou de ressources et les périodes d'exploitation des acquis. Une des hypothèses actuelles sur les mécanismes neurobiologiques impliqués, propose que cortex cingulaire antérieur (CCA), associé à l'évaluation de l'action, et cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl), associé au contrôle cognitif, interagiraient pour réguler le comportement. Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de préciser le rôle joué par le CCA dans la détection et l'évaluation des performances ainsi que ses interactions avec le CPFdl au sein d'une boucle du contrôle cognitif. Menés grâce à des enregistrements électrophysiologiques chez le singe en comportement, ils apportent des précisions sur la séquence d'activation du CCA et du CPFdl dans la bande de fréquences gamma lors de l'adaptation du comportement. L'étude des potentiels de champs locaux de ces deux régions amènent à poser des hypothèses sur les mécanismes oscillatoires sous-jacents et notamment sur le rôle des communications basses fréquences entre le CCA et le CPFdl et leur implication différentielle entre recherche et exploitation.

---

**ABSTRACT: Anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortical areas specific activity and interactions during behavioral adaptation**

Acting optimally in uncertain environments requires evaluating costs and benefits of choosing each alternative. It also requires to flexibly regulate between exploration for and exploitation of resources. One current hypothesis is that the anterior cingulate cortex (ACC), involved in action valuation, and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), involved in cognitive control, interact to elaborate an optimal regulation of behaviour. Studies achieved during this thesis allowed to precise the role of ACC in the detection and valuation of action outcomes as well as to describe the interactions with dlPFC in a cognitive control loop. Thanks to neurophysiological recordings in behaving monkey our work give new clues on the sequential activation of ACC and dlPFC during adaptation. The analyses of local field potentials allowed us to suggest hypotheses on the underlying oscillatory mechanisms, in particular on low frequency communications between ACC and dlPFC, and their modulation during exploration and exploitation.

---

**DISCIPLINE : Neurosciences**

---

**MOTS-CLES**

Français : CCA, CPFdl, LFP, apprentissage, boucle de contrôle cognitif

Anglais : ACC, dlPFC, LFP, learning, cognitive control loop

---

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :**

Inserm U846, Stem-cell and Brain Research Institute  
18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON

# Remerciements

---

Je tiens à remercier...

Henry Kennedy et Collette Dehay pour m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire pendant près de 6 années.

Pierre-Emmanuel Aguera, Olivier Bertrand et Karim Benchenane pour l'aide qu'ils m'ont apportée sur l'analyse et la compréhension des données.

Emmanuel Procyk pour m'avoir encadrée, en me laissant la liberté d'explorer par moi-même tout en gardant une ligne directrice, pour ta patience et ta confiance et pour avoir toujours su être présent et garder du temps disponible pour discuter.

Tous ceux de mon équipe et Marco, Murielle et Nicolas, avec qui j'ai adoré travailler, Fred pour ton aide sur la thèse et surtout pour la collo.

Ceux que j'ai rencontré grâce à mon travail et qui sont devenu bien plus que mes collègues.

Jennifer et Christine pour leur aide infinie...

Et bien sûr tous ceux qui ont rendu cette thèse possible, ma famille et mes amis, parfois malgré la distance, vous m'apportez cette envie d'avancer et tellement plus encore.

à Marie-Rose, à Diane

## Table des matières

Partie I .....	4
Introduction .....	4
I.    La prise de décision : mécanisme et acteurs .....	7
A.    Attribution de valeurs aux ressources de l'environnement et Apprentissage par renforcement.....	7
1.    Attribution de valeurs aux ressources de l'environnement.....	7
2.    Apprentissage par renforcement et erreur de prédiction.....	8
B.    Mécanismes dynamiques d'adaptation du comportement.....	11
C.    Le cortex frontal comme support du contrôle cognitif.....	12
1.    Cortex préfrontal : anatomie, connectivité.....	12
2.    Rôle central du CCA dans la détection et l'évaluation des résultats d'une action	22
3.    Rôle central du CPFL dans le contrôle cognitif.....	30
4.    Interactions avec les neurotransmetteurs .....	41
5.    Interactions du CCA et CPFL dans la boucle de contrôle cognitif.....	43
II.  Propriétés oscillatoires du cerveau : fonctionnement en réseaux et filtrage d'information	50
A.    Propriétés oscillatoires du cerveau .....	50
1.    Propriétés oscillatoires intrinsèques des neurones.....	50
2.    Potentiels de champs locaux : origines physiologiques et caractéristiques principales .....	52

3.	Vue globale de la classification des différentes bandes de fréquences et caractéristiques principales .....	53
B.	Pertinence des comportements oscillatoires comme vecteurs du transfert d'information et mécanismes de communication.....	56
1.	Interactions de puissances : corrélations amplitude/amplitude.....	57
2.	Interactions amplitude/phase .....	59
3.	Interactions phase/phase .....	60
4.	Cohérences.....	61
III.	Gamma, Beta, Thêta : de l'intégration locale à la communication longue distance .....	62
A.	Mécanismes sous-jacents de l'intégration des informations .....	62
1.	Théories du liage de l'information : Binding.....	62
2.	La communication par cohérence .....	63
B.	Gamma : Hautes fréquences comme marqueur d'activité locale .....	64
1.	Genèse des oscillations gamma .....	64
2.	Gamma et signal BOLD.....	65
3.	Gamma et activations locales dans la littérature.....	66
4.	Gamma distribué en réseau d'aires distantes.....	74
C.	Basses fréquences comme vecteur de communication de réseaux distants.....	77
1.	Beta .....	78
2.	Thêta : cohérence fréquentielle longue distance et lien avec l'activité neuronale unitaire.....	85
3.	Interactions LFP entre différentes fréquences .....	93



Partie II.....	98
IV. Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex.....	100
V. Expectations, gains, and losses in the anterior cingulate cortex .....	121
1. Supplementary LFP data Sallet et al., 2007.....	132
2. RESULTS .....	132
3. Discussion.....	133
VI. Coordination of high gamma oscillations in the anterior cingulate and lateral prefrontal cortical areas.....	136
VII. Low frequency interactions between ACC and dlPFC .....	155
A. Beta interactions .....	155
1. Material and Methods .....	155
2. RESULTS .....	160
3. Preliminary Conclusions.....	162
B. Modulation of neuronal activity by LFP rhythms .....	163
1. Material and Methods .....	163
2. Results.....	165
3. Discussion.....	168
Discussion générale.....	169

# Partie I

---

## *Introduction*

Nous effectuons en permanence des choix conscients ou inconscients. Ils rythment nos journées afin de garder un équilibre entre nécessités (besoins primaires comme manger ou dormir), divertissements (activités ludiques, sportives, assouvir sa curiosité) et obligations (toutes ces choses que nous devons faire pour vivre intégrés dans nos sociétés). Les choix, s'ils sont pertinents, sont essentiels à une vie équilibrée mais peuvent mener à des situations inconfortables voire dangereuses lorsqu'ils sont erronés ou biaisés. Un des exemples les plus parlants concerne les dépendances. Elles peuvent amener à se laisser mourir de faim ou de fatigue, ou sans aller jusque là, à détériorer notre santé pour privilégier une action représentée de façon inappropriée comme une nécessité. Nous pensons assez facilement aux drogues comme substances artificielles ou naturelles exogènes qui ne sont pas nécessaires à la survie mais dont la prise régulière engendre un manque et une surreprésentation croissante de ce besoin. Mais n'oublions pas que ces situations peuvent également concerner des besoins sains et normaux qui surreprésentés, et donc consommés à l'excès, peuvent devenir nuisibles, comme la nourriture le sport ou encore le jeu. Ces dérèglements proviennent d'une mauvaise évaluation de nos besoins, d'un choix que l'on qualifierait en langage courant d'irrationnel en opposition à un choix rationnel ou optimal. La question que nous nous posons est comment procédons-nous à des prises de décision censées, quels sont les mécanismes cérébraux sous-jacents impliqués dans ces processus.

Nous devons au quotidien et de façon permanente adapter nos actions. Pour cela nous devons être capables de trouver un équilibre entre les coûts et bénéfices inhérents à un acte dans un contexte donné. Nos comportements étant influencés par notre vécu, nous utilisons des informations issues de l'observation du monde qui nous entoure ainsi que des conséquences des actions que nous avons effectuées par le passé (essai/erreur). La capacité que nous avons à intégrer de nombreuses informations, à les garder en mémoire puis à les utiliser de façon appropriée, nous permet alors de donner une valeur à une action, de la comparer à la valeur d'une autre action et d'agir au mieux à un instant  $t$ .

Le lobe frontal est impliqué dans tous les aspects des adaptations actives de notre organisme face à son environnement (Fuster, 1997). Nous nous intéresserons dans ce manuscrit à deux parties du cortex frontal, le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) et le cortex cingulaire antérieur (CCA), jouant un rôle clé dans le bon déroulement des hautes fonctions exécutives. En effet, ces aires sont aujourd'hui connues pour être impliquées dans les processus cognitifs de la mémoire de travail, de la planification de l'action et de l'évaluation des réponses comportementales (telles que l'erreur ou récompense). Elles interviennent activement dans le système de récompense en association avec d'autres régions cérébrales comme le cortex orbitofrontal (COF) et les systèmes aminergiques comme l'aire tegmentale ventrale (ATV) source de dopamine et le Locus coeruleus (LC), noyau à l'origine de la projection de norépinephrine sur la quasi-totalité du cerveau. Ces différentes régions intervenant dans les processus de prises de décision ont des rôles spécifiques et sont interdépendantes. Ainsi, la compréhension des séquences de traitement et le fonctionnement de toutes ces aires corticales dans un réseau fonctionnel est primordiale.

Dans ce manuscrit, je décris dans un premier chapitre l'organisation du cortex préfrontal, ses interactions avec les autres régions impliquées dans le système de récompense et son rôle spécifique au sein de cette mécanique complexe. J'expose plus précisément ce que l'on connaît à ce jour de l'apprentissage par renforcement et de la théorie de la boucle du contrôle cognitif et des rôles qui y sont joués par le CCA et le CPFdl. Les données actuelles suggérant en effet que ces deux régions du cortex frontal jouent un rôle clé dans ces processus, nous cherchons à étudier les activités précises de chacune lors de comportements d'exploration par essai-erreur ainsi que leurs interactions.

Je détaille ensuite dans un deuxième chapitre la voie que j'ai choisie pour étudier ces mécanismes, à savoir l'étude des oscillations intracérébrales par observation des potentiels de champs locaux (LFP pour local field potentials). Je présente les connaissances actuelles concernant leurs origines neurophysiologiques, la diversité des fréquences qu'ils contiennent ainsi que leurs rôles dans la communication neuronale à petite échelle (réseau de neurones) et à plus large échelle (réseaux d'aires cérébrales distantes). Je détaillerai dans un troisième volet trois bandes de fréquences particulières : le gamma, le beta et le thêta qui apparaissent de façon prédominante dans nos enregistrements.

La deuxième partie sera consacrée à la description de nos résultats expérimentaux, effectués par enregistrements électrophysiologiques de nos régions d'intérêt : le CCA et le

CPFdl, chez le primate non-humain lors de l'exécution d'une tâche de résolution de problèmes (TRP).

J'introduirai cette partie expérimentale en décrivant un premier article paru dans *Neuron* en 2008. Il présente des activités spécifiques du CCA chez le primate non humain lors de l'exécution de la TRP. Il décrit comment cette région détecte les résultats d'actions dans un contexte de prise de décision et comment elle joue un rôle dans l'évaluation des performances indispensable à l'adaptation des comportements orientés vers un but (Quilodran et al., 2008).

Nous avons ensuite mis en évidence au sein de l'équipe que le fait que le CCA présentait une activité liée à l'évaluation de l'action qui était contexte dépendante et sous l'influence des valeurs des récompenses attendues. Ces travaux ont été publiés en 2007 pour ce qui concerne les activités unitaires (Sallet et al., 2007). Une étude parallèle portant sur les potentiels évoqués issus des LFP enregistrés en intracérébral sera ajoutée en annexe.

Un troisième article en soumission présente les activités hautes fréquences des LFP du CCA et CPFdl via une étude des latences d'activation de ces deux régions coactives dans les processus de décision. Il amène de nouvelles données sur le caractère séquentiel de leurs activations, cohérentes avec l'hypothèse d'une collaboration de ces régions dans les processus de décision et compatibles avec un rôle précoce de détection des performances par le CCA et plus tardif de planification de l'action suivante, si elle doit être modifiée, par le CPFdl.

Des travaux supplémentaires sont enfin présentés dans un dernier volet appuyant l'hypothèse de communication fréquentielle entre le CCA et le CPFdl en mettant en évidence des cohérences dans les basses fréquences entre ces deux régions à certaines périodes de la tâche, particulièrement quand le comportement optimal doit être maintenu. Toujours dans l'optique de comprendre les relations fonctionnelles existant entre et au sein du CCA et du CPFdl, ces travaux présentent les relations existant entre la décharge neuronale et les LFP basses et hautes fréquences en intra et inter-régions ainsi que leurs modifications au cours de la tâche comportementale.

# **I. La prise de décision : mécanisme et acteurs**

## **A. Attribution de valeurs aux ressources de l'environnement et**

### ***Apprentissage par renforcement***

#### **1. Attribution de valeurs aux ressources de l'environnement**

Faire un choix consiste à décider quelle solution parmi les différentes possibilités est la plus bénéfique. Ceci nécessite d'associer à nos futures actions des valeurs. Lors de périodes d'exploration de notre environnement, ces valeurs seront dans un premier temps postulées alors que lors de comportement d'exploitation de ressources devenues familières, les valeurs associées aux actions seront bien connues, prévisibles et attendues. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans l'évaluation d'une action (pour revue voir (Rushworth, 2008)). Les plus évidentes sont la quantité et qualité de la récompense. La prise en compte de la quantité est assez intuitive, consistant à comparer quelle action donne le plus de récompense dans un domaine donné, comme la quantité d'eau par exemple. A deux actions comparables nous préférons celle qui est la plus récompensée. La qualité, en revanche, est un paramètre plus abstrait et changeant, une question de préférence en fonction du contexte qui modifie les besoins. Savoir si une orange est plus attrayante que du chocolat chaud est une question de goût mais dépend également de la température. De même, choisir entre de l'eau et une grosse somme d'argent semble évident sauf si on se situe en plein désert éloigné de tout commerce. La valeur attribuée à une action est donc complètement dépendante du contexte. D'autres paramètres moins évidents d'un premier abord entrent en jeu, comme la probabilité d'obtention du renforcement à la suite d'une action donnée ou encore le coût, l'effort fourni pour l'obtenir. La distance à la récompense intervient également. En effet, l'obtention différée peut atténuer la valeur d'une action, et inversement. Un exemple flagrant de l'influence de ce paramètre dans nos sociétés sont les prêts, qui en proposant une somme importante immédiatement versée à rembourser à long terme peuvent faire oublier les intérêts disproportionnés et amener les gens à s'endetter.

Les travaux menés sur les mécanismes de prise de décision ont amené à décrire plusieurs modèles formalisant les différentes étapes nécessaires à l'aboutissement d'un choix

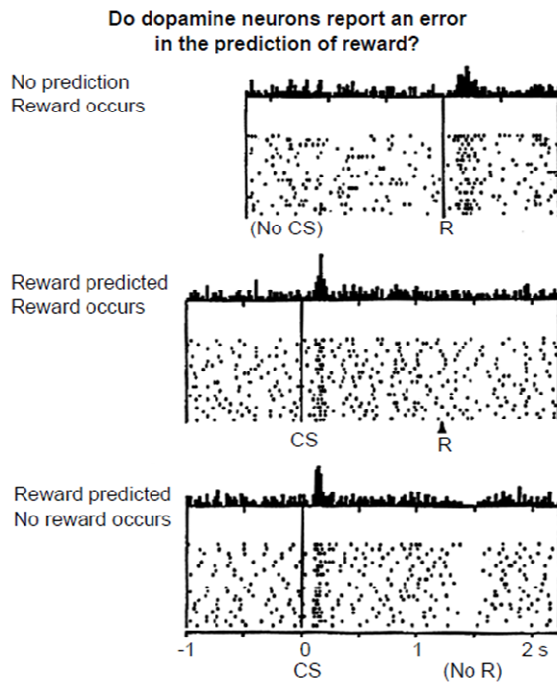
pertinent. Ils ont permis de mettre en évidence les implications spécifiques de différentes régions cérébrales intervenant aux différents temps de traitement de l'information.

## **2. Apprentissage par renforcement et erreur de prédiction**

Dans la théorie de l'apprentissage par renforcement, le comportement est orienté vers l'obtention d'une récompense maximale sur le long terme et non pas seulement sur le renforcement immédiat. Des fonctions d'évaluation permettent de comparer la récompense obtenue à celle qui était attendue. Lorsque ces valeurs diffèrent, il y a un calcul de l'écart entre les deux qui est nommé erreur de prédiction (Sutton and Bartho, 1998, Lee and Seo, 2007). L'erreur de prédiction permet, en mesurant l'écart à la prédiction, d'engendrer une réévaluation des actions et de permettre un apprentissage aussi appelé apprentissage par différence temporelle (différence entre la valeur de l'action postulée par le passé et la valeur actuelle réellement obtenue) (Schultz et al., 1997, Suri, 2002). Cet apprentissage conduira à une représentation de la valeur d'une action de plus en plus précise.

Une récompense peut être associée par apprentissage associatif à un stimulus considéré comme conditionnel s'il prédit l'apparition (stimulus conditionnel excitateur) ou l'absence (stimulus conditionnel inhibiteur) d'une récompense donnée. Ce stimulus sera considéré comme neutre s'il n'existe aucun lien entre sa présence et l'occurrence successive d'une récompense. L'erreur de prédiction est définie comme étant la différence entre la valeur de la récompense qui était attendue (apprise) et celle qui est réellement obtenue.

$$EP = \text{valeur de la récompense attendue} - \text{valeur de la récompense obtenue}$$



**Figure 1** (Schultz et al., 1997) Réponse d'un neurone dopaminergique à 3 types de situations. (*Top*) Taux de décharge du neurone augmenté en réponse à une récompense inattendue ( $EP > 0$ ). (*Milieu*) Pas de réponse lors de l'obtention d'une récompense attendue ( $EP = 0$ ). (*Bas*) Inhibition de la réponse lors de l'omission d'une récompense attendue ( $EP < 0$ ).

Un grand travail a été fait sur le lien entre l'activité des neurones dopaminergiques et le codage des récompenses, en particulier par l'équipe de Wolfram Schultz. L'activité des neurones dopaminergiques a été identifiée aujourd'hui comme corrélant avec l'erreur de prédiction. En effet, à la suite d'une récompense inattendue ces neurones déchargent au moment où la récompense est délivrée (erreur de prédiction positive) alors que lorsqu'une récompense est omise (erreur de prédiction négative) on constate une inhibition de cette population de cellules par rapport à la ligne de base. Lorsqu'une récompense est attendue et obtenue, l'erreur de prédiction est nulle et aucune modification du taux d'activité des neurones dopaminergiques n'est observable (Schultz et al., 1997) ; voir figure 1). D'autres théories alternatives concernant le rôle de l'activité des neurones dopaminergiques ont été décrites récemment. L'activité de ces neurones pourrait ainsi jouer un rôle dans la détection de la nouveauté, qui engendre une baisse de la prédictibilité d'une action, plus que l'erreur de prédiction elle-même (Redgrave and Gurney, 2006).

L'apprentissage prend également en compte dans la réévaluation de l'action le taux d'apprentissage requis par l'environnement. Celui-ci émerge de l'historique des récompenses associées à une action. En effet, dans un environnement stable, un écart de prédiction de récompense aura beaucoup moins de poids que dans un environnement changeant ou 'volatil' dans lequel la moindre différence peut signifier un besoin d'adaptation rapide du comportement (Behrens et al., 2007). Le taux d'apprentissage va ainsi pondérer l'impact de

l'erreur de prédiction sur l'évaluation. On peut donc voir la valeur réattribuée à une action suivant une équation simplifiée :

$$V(t+1) = V(t) + \alpha EP$$

où  $V$  est la valeur attribuée à une action,  $\alpha$  le taux d'apprentissage et  $EP$ , l'erreur de prédiction.

Des modèles d'apprentissage par renforcement et « d'acteur-critique » (voir figure 2) ont été élaborés afin d'expliquer ces processus (Sutton and Barthe, 1998, Montague et al., 2004). De tels modèles impliquent un apprentissage de la valeur des stimuli et actions par utilisation de l'erreur de prédiction issue des neurones dopaminergiques que je viens de détailler.

La vérification permanente des valeurs d'action va permettre à l'organisme de détecter si les choix sont optimaux et par conséquent de déterminer si un changement de comportement doit avoir lieu. Dans ce cas, une reprise active du contrôle s'impose afin de gérer une situation devenue complexe.

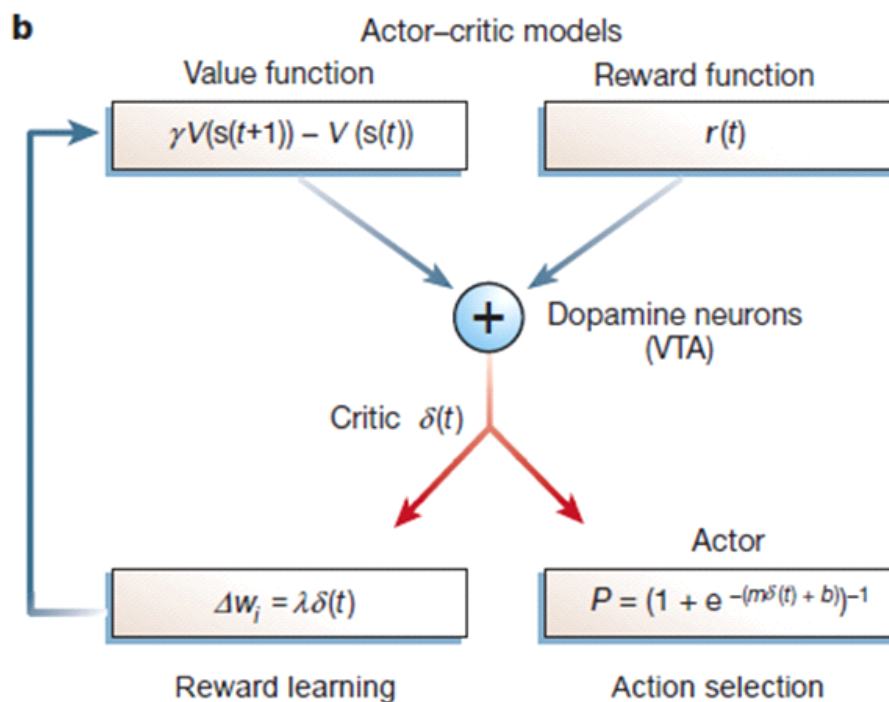
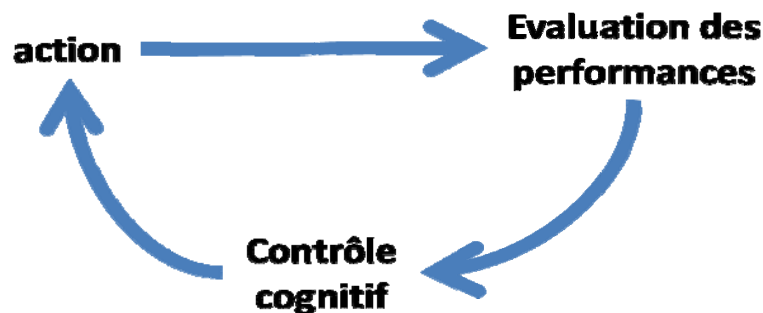


Figure 2 (Montague et al., 2004) Modèle Acteur-Critique utilisant l'erreur de prédiction codée par l'activité des neurones dopaminergiques pour générer des associations stimulus/récompense et contrôler l'action à venir.



## **B. Mécanismes dynamiques d'adaptation du comportement**

La théorie de la boucle du contrôle cognitif permet d'expliquer comment on peut moduler le niveau de contrôle requis pour s'adapter aux besoins immédiats de l'environnement. Elle permet de passer de comportements routiniers dans un contexte connu, ne demandant que peu de concentration ou de contrôle attentionnel, à des comportements d'exploration nécessitant une reprise de contrôle actif de façon rapide et ce uniquement lorsque cela est nécessaire. Deux phases principales sont requises pour un bon fonctionnement de cette boucle de contrôle cognitif. La première consiste en une détection et une évaluation permanentes de nos actions afin de contrôler si leurs pertinences sont toujours valides. Cette information va ensuite être utilisée pour réguler le taux de contrôle cognitif qui permettra une sélection d'actions appropriées au but poursuivi (figure 3). Ainsi, un taux de contrôle renforcé favorise les réponses pertinentes en réprimant les réponses automatiques.



**Figure 3 Schématisation simplifiée de la boucle du contrôle cognitif.**

Norman et Shallice sont les premiers à formaliser un système à deux composantes comprenant une entité de sélection automatique et un système de contrôle attentionnel (Shallice, 1988). Plus l'environnement est connu et les actions récompensées de façon stable, plus on tend vers un fonctionnement automatique du système. Lors de situations complexes, une reprise active du contrôle s'impose pour gérer le nouveau contexte et sélectionner les actions appropriées. Botvinick et coll. en 2001 vont dans la même perspective proposer une théorie de détection du conflit (Botvinick et al., 2001). Dans cette théorie, la détection de situations conflictuelles va engendrer une augmentation du contrôle comportemental. Les structures candidates pour la détection du conflit et le contrôle cognitif sont respectivement le CCA et le CPFL. Leurs rôles, activations et interactions dans ce contexte seront décrites dans la partie suivante.

## ***C. Le cortex frontal comme support du contrôle cognitif***

Le cortex frontal est essentiel à l'adaptation pertinente des comportements. Cette partie antérieure du cerveau s'est développée pendant l'évolution et représente un tiers du volume cérébral chez l'Homme. C'est la dernière partie du cerveau à se développer, elle n'atteint sa maturité qu'après l'adolescence chez l'Homme. La maturation tardive du contrôle cognitif supporté par cette région semble être une des causes principales de la prise de risque chez les adolescents (Barbalat et al., 2010).

Il est divisé en trois sous-parties, la partie médiane, latérale et orbitale. Je focaliserai mon attention dans cette thèse sur la partie latérale et sur la partie médiane, dans laquelle j'inclurai le CCA. Les rôles qui leur sont actuellement attribués sont essentiels à l'adaptation rapide des comportements. Dans l'un des modèles les plus classiques, l'évaluation des actions au sein du CCA selon l'apprentissage par renforcement régule le taux de contrôle cognitif porté par le CPFL. Le contrôle cognitif représente un niveau supérieur d'implémentation de l'action permettant l'intégration des règles orientées vers un but, la prise en compte du contexte et des connaissances acquises nécessaires à un changement rapide de sélection d'action quand cela est nécessaire.

### **1. Cortex préfrontal : anatomie, connectivité**

Le cortex préfrontal chez le singe (voir figure 4) est délimité par le sillon arqué pour la face dorsolatérale et par le sillon cingulaire pour la partie médiane (Fuster, 1997). Cette partie du cortex chez le primate est très laminée avec une couche granulaire (couche IV) faisant la différence avec le reste du cortex frontal. Les afférences sous-corticales principales viennent du noyau thalamique médiodorsal dont la partie magnocellulaire projette principalement sur le cortex préfrontal médial et orbital alors que la partie parvocellulaire projette plutôt sur la partie dorsolatérale. Le cortex préfrontal reçoit directement ou via le thalamus, des projections venant de l'hypothalamus, du subthalamus, du mésencéphale et du système limbique. Les afférences corticales viennent des régions sensorielles ou motrices qui ne sont pas catégorisées comme primaires et qui sont chez le macaque rhésus un vaste système de régions interconnectées semblant supporter le traitement des informations sensorielles. En effet, les aires sensorielles primaires, somesthésiques, visuelles et auditives projettent d'abord sur les régions orbitale, pariétale ou temporale qui elles projettent ensuite sur le cortex

préfrontal, ainsi lieu de convergence avec un rôle associatif cross-modalités. Le cortex préfrontal projette en retour sur les régions afférentes à l'exception près des ganglions de la base desquels il ne reçoit pas de projections directes.

Les connexions cortico-corticales réciproques entre CCA et CPFL appuient l'hypothèse d'une implication de cette première structure dans la cognition et les liens avec le cortex moteur et la chorde spinale laissent imaginer une voie de communication entre les systèmes cognitif et moteur (Paus, 2001). Nous verrons plus en détail dans la partie I.C.4 les études expérimentales actuelles suggérant que des interactions anatomiques et fonctionnelles existent entre le CCA et le CPFL en accord avec les théories du contrôle cognitif.

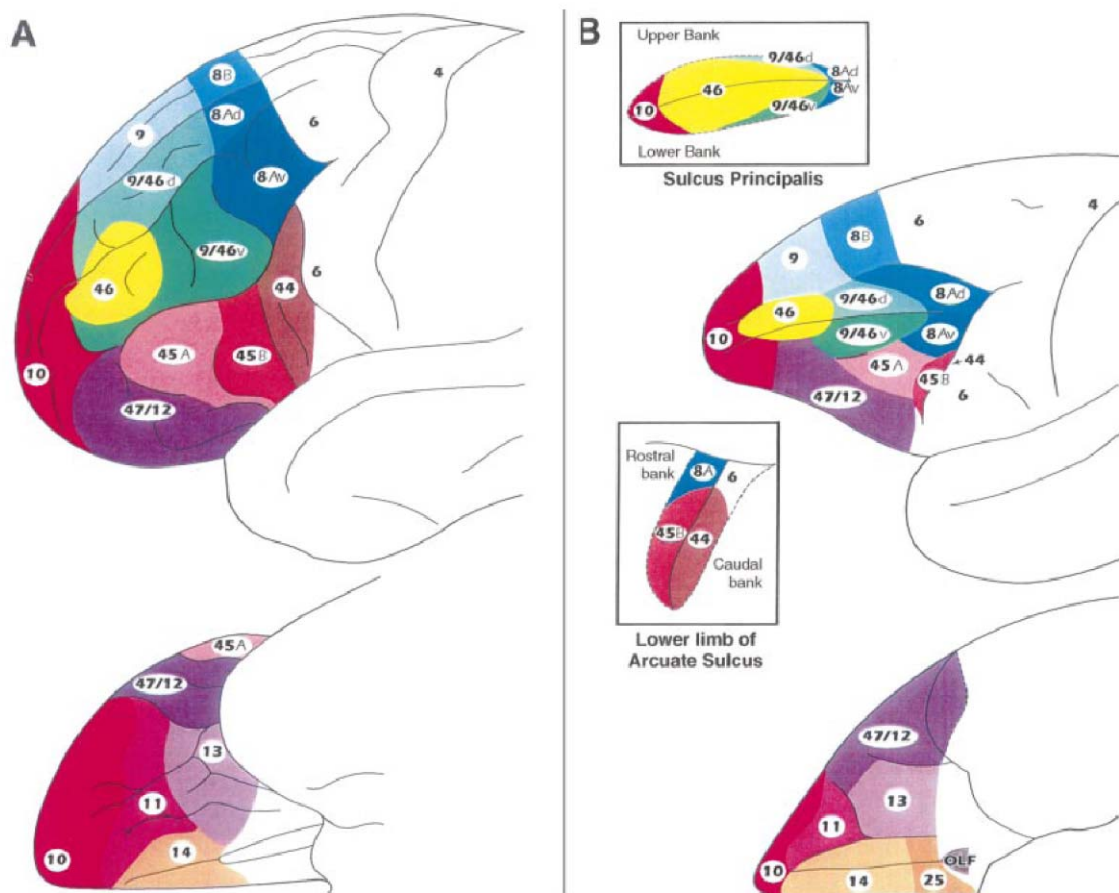


Figure 4 (Petrides and Pandya, 2002). Schéma en vue latérale et médiale du cortex préfrontal chez l'Homme (à gauche) et chez le singe (à droite).

### a) Cortex cingulaire antérieur

Le cortex cingulaire est la partie antérieure du cortex qui recouvre le corps calleux. Cette région inclue les aires 23, 24, 25, 29, 30, 31 et 32 ainsi que l'aire 33 chez l'Homme. Le cortex cingulaire antérieur est la sous-partie contenant les aires 24, 25 et 32 (figure 5). Le CCA

présente une hétérogénéité cytoarchitectonique au niveau notamment de l'aire 24. L'aire 25, agrulaire, est située dans la partie subgéniale du CCA et l'aire 32, granulaire, est positionnée en avant de 24c. Le CCA est fortement connecté avec l'insula. Cette région reçoit des afférences provenant du tronc cérébral, du thalamus en ipsilatéral (renvoyant à l'état d'éveil et de vigilance de l'organisme), de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de structures limbiques telles que l'amygdale et le striatum ventral ainsi que de sources nociceptives (Holroyd and Coles, 2002). L'activité de cette région est donc sous influence de l'état motivationnel et émotionnel. Il est également important de noter que le CCA est l'une des cibles corticales principales du système dopaminergique mésocortical issu de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et reçoit également des projections sérotoninergiques du noyau du raphé et noradrénergiques du locus coeruleus. Le cortex cingulaire entretient de fortes connexions avec les différentes régions corticales impliquées dans le contrôle moteur. Trois aires motrices cingulaires (CMA) ont été mises en évidence, une rostrale (CMAr), une dorsale (CMA<sub>d</sub>) et une ventrale (CMA<sub>v</sub>). Elles, sont connectées avec l'aire supplémentaire motrice SMA et la pré-SMA, les aires prémotrices latérales et le cortex moteur primaire. Les connexions avec la SMA et le cortex moteur primaire sont réciproques, ces dernières étant visiblement organisées somatotopiquement avec les aires de représentation de la face, du membre supérieur et inférieur de l'aire motrice primaire.

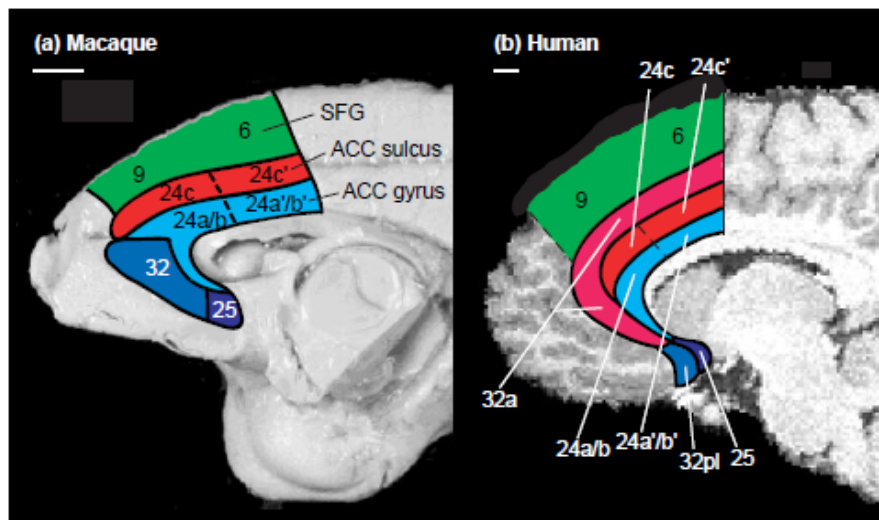


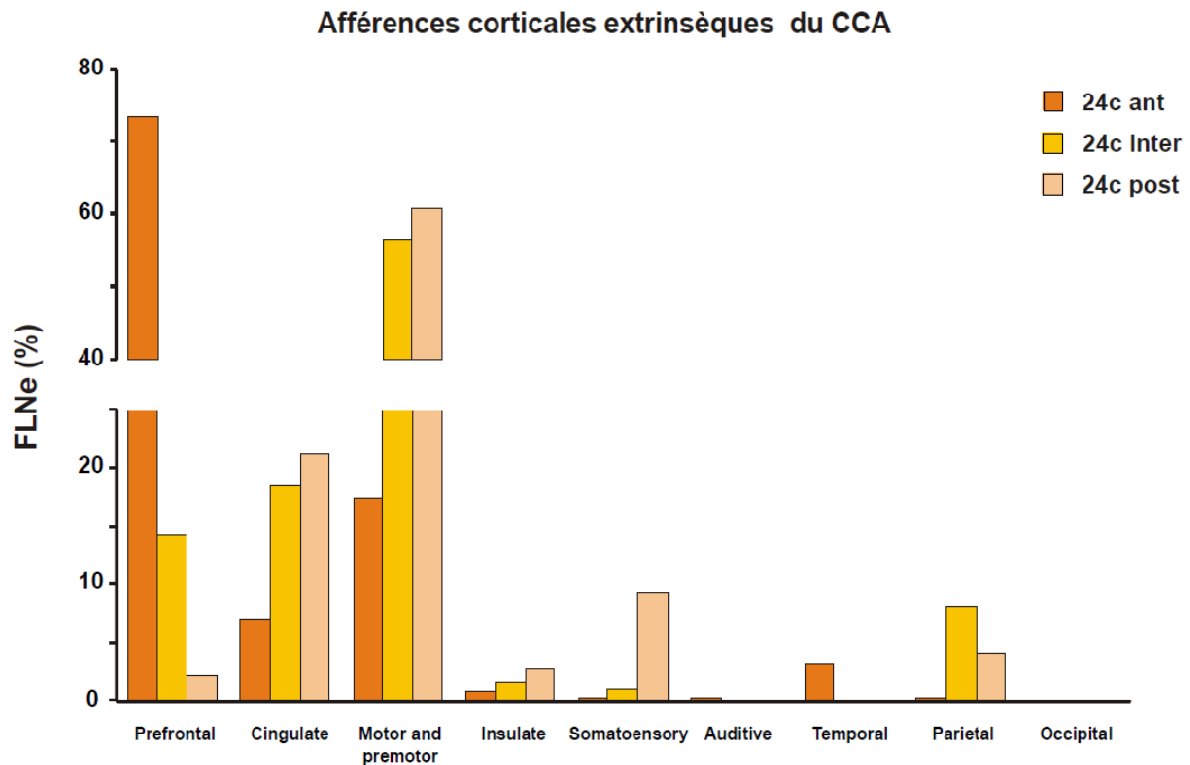
Figure 5(Rushworth et al., 2004). Cortex cingulaire antérieur chez le macaque (à gauche) et chez l'Homme (à droite). Trois larges divisions peuvent être délimitées au sein du cortex frontal médian du singe macaque. le gyrus du CCA (bleu) est dorsal et rostral par rapport au corps calleux. Les subdivisions de l'aire 24 (24a, 24b, 24a0, 24b0) constituent la partie dorsale et les aires 32 et 25 sont plus rostrales et ventrales. Le sillon du CCA (rouge) est une autre subdivision de l'aire 24, 24c. Sa partie caudale, 24c0, contient l'aire motrice cingulaire rostrale(CMAr). Le SFG (vert) est constitué des aires 9 et 6. (b) Trois régions peuvent être discernées au sein du cortex frontal médian de l'Homme. Le gyrus cingulaire, aires 32pl, 25, 24a et 24b, ressemble au gyrus cingulaire du macaque. Les aires 24c, 24c0,et 32ac du sillon cingulaire chez l'Homme et le deuxième gyrus cingulaire supérieur présente des similitudes avec le sillon cingulaire du macaque et inclue le CMAr. Les régions SFG sont similaires entre ces deux espèces.

La subdivision de l'aire 24 située dans le sillon cingulaire représente la principale région du CCA et elle est subdivisée en trois (24a, 24b, 24c, voir figure 5) ou quatre aires (avec 24d, subdivision de 24c (Matelli et al., 1991), selon un arrangement de différenciation progressive dorso-ventrale. Les aires 24a, b et c reçoivent d'importantes afférences du lobe temporal, provenant du sillon temporal supérieur, de l'insula agranulaire, des cortex entorhinal et périrhinal, du cortex parahippocampique et du complexe subiculaire (Vogt and Pandya, 1987, Arikuni et al., 1994).

L'aire 24a, partie la plus ventrale parmi les trois, se situe au-dessus du sillon rostral. Elle est composée d'une architecture laminaire relativement homogène, avec une densité cellulaire moins marquée dans les couches superficielles. Le CCA présente des connexions vers la corde spinale, le cortex moteur et prémoteur, ainsi que vers le cortex pariétal et temporal, fronto-polaire, préfrontal latéral, orbitofrontal et somatosensoriel.

L'aire 24b est plus différenciée que l'aire 24a, avec une couche II pauvrement différenciée, une couche III moins densément peuplée et une très fine et dense couche Va. La couche Vb est nettement définie et la couche VI est quant à elle plus large que celle de l'aire 24a. L'aire 24c est la subdivision la plus dorsale de 24. Elle se situe dans la profondeur du sillon cingulaire, s'étend rostralement à partir du niveau de l'extrémité postérieure du genou arqué. Elle est présente seulement chez les primates (humains et non-humains). Sa principale caractéristique cytoarchitectonique est l'observation de cellules giganto-pyramidales dans la couche V. Les subdivisions 24c et 24d présentent une organisation de leur connectivité avec les aires motrices et prémotrices qui les distingue : en effet, l'aire 24c plus connectée avec la pré-SMA qu'avec la SMA, tandis que l'aire 24d est surtout connectée avec la SMA et l'aire motrice primaire (Luppino et al., 1993). L'aire 24c projette sur l'aire 12 du CPF ventromédian (Carmichael and Price, 1995). Notons que ces mêmes aires préfrontales, associées aux aires 9 et 10, sont réciproquement connectées avec les subdivisions « non motrices » du cortex cingulaire. L'aire 24c reçoit également des projections du système limbique. La figure 6 résume les afférences corticales du CCA mises en évidence au laboratoire par injection de traceurs (Quilodran, 2009).

Nos travaux sont axés sur l'étude des activités et interactions entre le CCA et le CPFdl par enregistrements intracérébraux des aires 24(c) et 46 et 9/46 (incluses dans le CPFdl), il est important de souligner le fait que l'aire 24c échange des connexions réciproques avec le CPFdl et le COF, en particulier avec les aires 46, 8A, 11 et le FEF.



**Figure 6** Histogramme de distribution des afférences corticales extrinsèques vers les 3 sous-régions de l'aire 24 (Quilodran, 2009). La distribution des projections extrinsèques vers 24c est organisée selon une axe rostro-caudal. Le FLNe des projections provenant des cortex somatosensoriel, insulaire, moteur et prémoteur, et cingulaire diminuent graduellement de 24c post vers 24c ant. Les afférences préfrontales suivent une distribution inverse.

## b) **Cortex préfrontal dorsolatéral**

Le CPFdl inclue les aires 8A, 46, 9/46 et 9, 10, 12 et 45 (Walker, 1940). Il est composé de 3 régions principales, traitant des informations particulières en fonction de leurs connexions (voir figure 7).

Le CPF ventrolatéral est largement interconnecté avec le cortex temporal inférieur portant des informations sur l'identité du stimulus et sur la forme visuelle. Il est également connecté aux régions sources d'informations auditives, visuospatiales et motrices permettant la régulation et le contrôle des réponses aux stimuli environnementaux. Enfin, le CPF antérolatéral est, via le CPF ventrolatéral, connecté aux structures limbiques produisant des informations internes comme l'émotion, la mémoire et la perception de récompense (Barbey et al., 2009).

Je développerai ici l'anatomie des aires du sillon principal, 46 et 9/46, puisque c'est là que nous avons focalisé les enregistrements intracérébraux utilisés pour nos études. L'aire 46 a été subdivisée en 46dr, 46d, 46v et 46vr (Preuss and Goldman-Rakic, 1991). La partie dorsolatérale médiane du cortex préfrontal est divisée en une partie inférieure granulaire avec

une couche IV bien développée (aires 46d et 9/46d), la partie la plus caudale de l'aire 46 correspond à la partie 9/46, et une partie supérieure disgranulaire contenant une couche IV granulaire moins développée (aire 9). La partie granulaire comprend la partie inférieure du CPFdl jusqu'aux berges du sillon principal (Petrides and Pandya, 1999). La figure 8 résume les nombreuses afférences extrinsèques du CPFL (Quilodran, 2009).

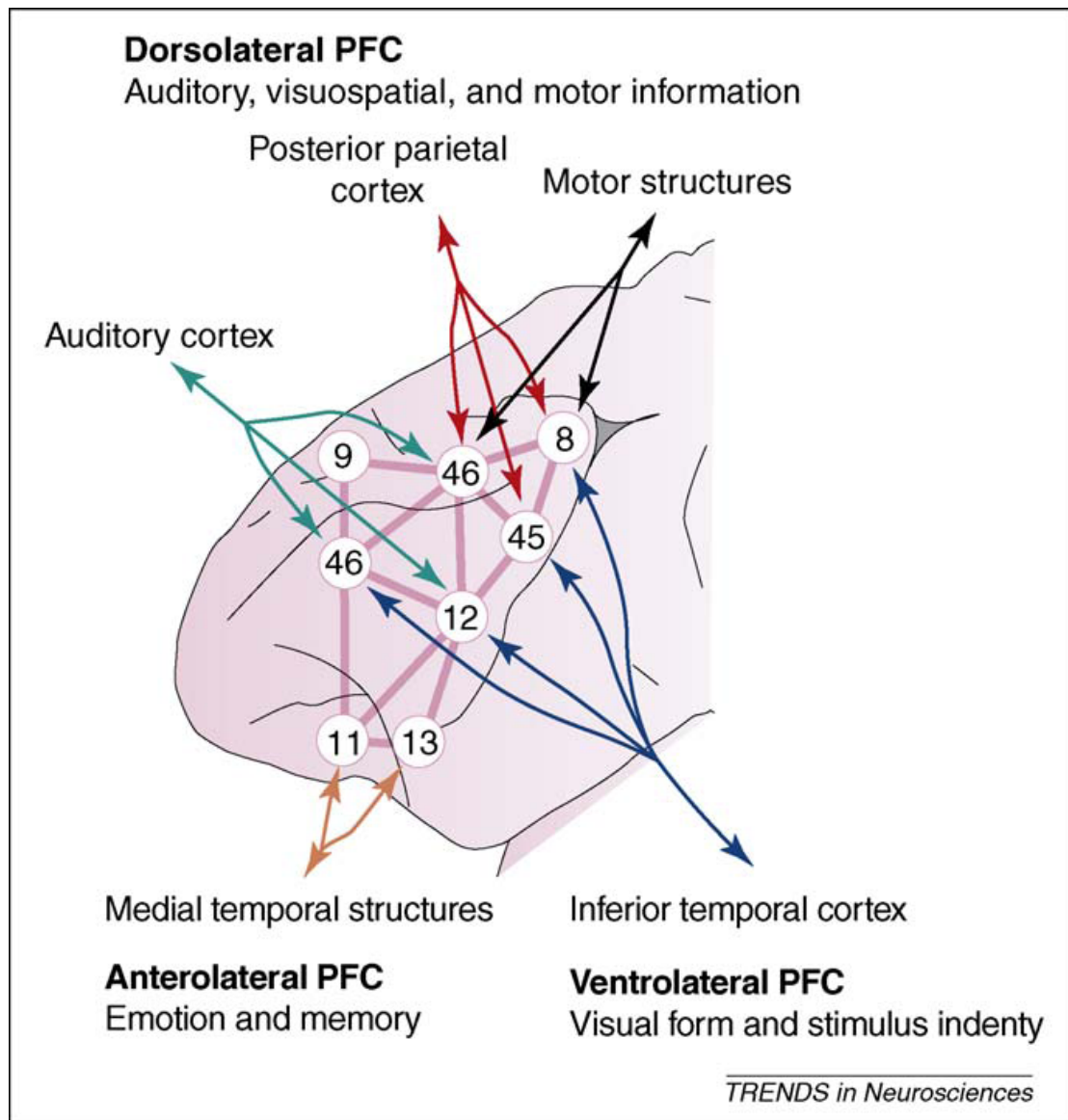


Figure 7 (Barbey et al., 2009). Anatomie intégrative du CPF de Macaque. Les numéros font référence aux sous-régions du CPFL définies par Brodmann. Le CPFL est un lieu de convergence des informations nécessaires à la synthèse de l'information multimodale venant de réseaux cérébraux distribués.

### Afférences corticales extrinsèques du CPFI

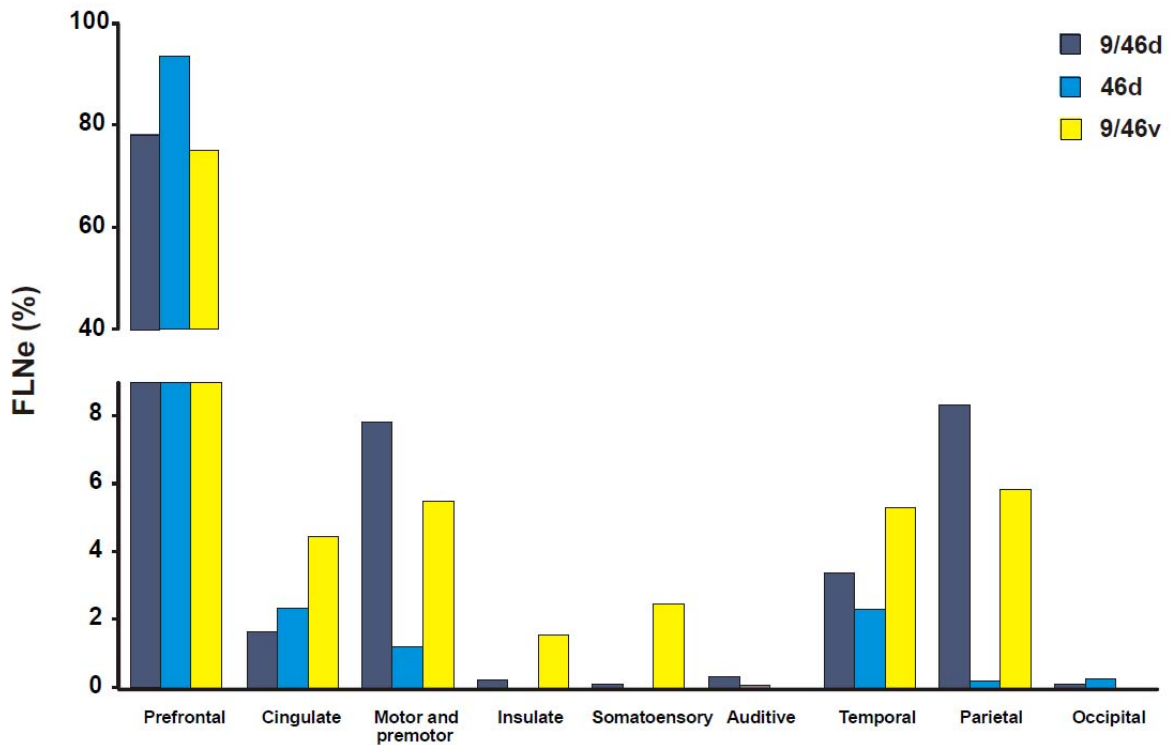


Figure 8 Histogramme de la distribution des afférences corticales extrinsèques du CPFI (Quilodran, 2009). Les aires afférentes ont été regroupées en 9 régions différentes, les FLNe cumulés ont ensuite été calculés pour chaque sous-division. Nous pouvons observer que la grande majorité des connexions extrinsèques proviennent des aires du CPF.

Le CPFI reçoit de fortes afférences du lobe temporal et notamment du cortex associatif, ainsi que des connexions provenant du cortex pariétal. Cette région est préférentiellement connectée aux aires temporales associatives, ainsi qu'aux aires corticales paralimbiques comme le CCA et CC postérieur et le cortex rétrosplénial. L'aire 9, contrairement à 9/46d ne présente pas de connexions avec le cortex pariétal (Petrides and Pandya, 1999).

### c) Interactions avec les neurotransmetteurs

#### (1) Interactions avec le système dopaminergique

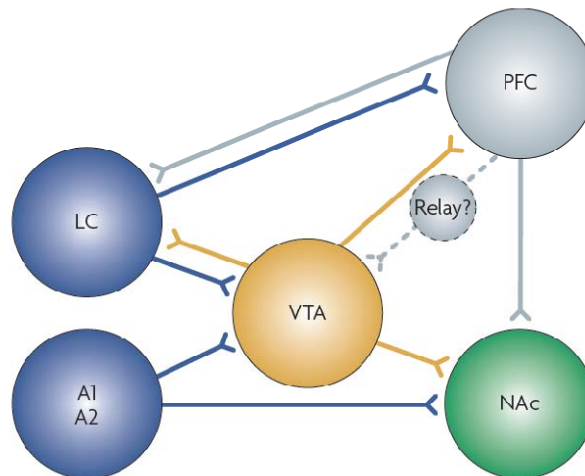
Le système dopaminergique nigrostriatal provient de la substance noire SNC (*Substantia nigra pars compacta*), il est impliqué dans les fonctions motrices et projette sur le complexe caudé-putamen.



Les systèmes dopaminergiques mésolimbiques et mésocortical sont formés par des cellules issues de l'ATV et sont impliqués dans la motivation. Ils projettent fortement sur le noyau accumbens et le bulbe olfactif mais également sur le septum, l'amygdale et l'hippocampe (système mésolimbique). Les cellules de l'ATV médiale projettent sur le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire et le cortex périrhinal (système mésocortical). Ces deux systèmes sont regroupés sous le nom de système dopaminergique mésocorticolimbique (Wise, 2004).

## (2) Interactions avec le système noradrénergique

Le système noradrénergique prend sa source au niveau du LC dont les cellules projettent sur la totalité du cerveau à l'exception des noyaux gris centraux. Un même neurone de ce système peut innerver plusieurs régions. Ce système influence la formation de mémoire en agissant sur l'hippocampe et l'amygdale et influence l'attention, la mémoire de travail et la réalisation de tâches cognitives en agissant sur le cortex préfrontal (Sara, 2009). Ce système et le système dopaminergique mésocorticolimbique sont très interdépendants dans ces processus même si leurs interactions ne sont pas encore clairement définies (voir figure 9).



**Figure 9 (Sara, 2009) Connexions anatomiques soulignant les interactions entre les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques** L'activation du LC engendre celle de l'ATV (VTA) provoquant ainsi une libération de dopamine vers le noyau accumbens (NAc). Le LC va également moduler les neurones du CPF (PFC) qui projettent indirectement sur l'ATV. La libération de glutamate de l'ATV va augmenter la libération de dopamine dans le NAc. VTA et PFC projettent sur le LC. A1 et A2 sont des groupes de cellules noradrénergiques du tronc cérébral. Bleu : libération de noradrénaline; gris : libération de glutamate; jaune : libération de dopamine.

### **(3) Liens avec le système sérotoninergique**

Le système sérotoninergique du tronc cérébral est composé par deux noyaux, le noyau du raphé dorsal et médian, avec quelques différences au niveau des sites de projections. Le noyau dorsal projette sur des cibles du système dopaminergique comme l'amygdale et le striatum alors que le noyau médian va projeter sur l'hippocampe et le noyau septal ne recevant pas d'innervation dopaminergique particulièrement forte. Une hypothèse actuelle est que la sérotonine issue du noyau dorsal fonctionnerait à l'opposé de la dopamine créant une balance au niveau du striatum ventral pour moduler les comportements d'évitement suite aux stimuli aversifs (Daw et al., 2002).

### **(4) Acétylcholine**

L'acétylcholine s'associe à deux types de récepteurs, les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques. Les neurones cholinergiques sont largement distribués. De nombreuses voies et systèmes cholinergiques ont été identifiés, connectant les structures subcorticales les unes aux autres et au cortex. L'augmentation de concentration de ce neurotransmetteur semble accroître l'excitabilité de populations de neurones via les récepteurs muscariniques dans le cortex préfrontal. Cependant le lien direct n'est pas clairement établi (Fuster, 1997).

Haber et Knuston en 2010 résument les différentes relations existant au sein du système de récompense. Ce système a été mis en évidence par des expériences de stimulation ou encore d'injections de drogues. Il est centré sur le système dopaminergique mésencéphalique et le noyau accumbens associés aux autres structures clés qui sont le CCA, le COF, le striatum ventral, le pallidum ventral. La régulation de ce système, ou circuit, de récompense se fait par des structures essentielles à son bon fonctionnement : le CPFd, l'amygdale, l'hippocampe et le noyau habénulaire latéral ainsi que le noyau du raphe et le noyau pédiculoponté (voir figure 10) (Haber and Knutson, 2010).

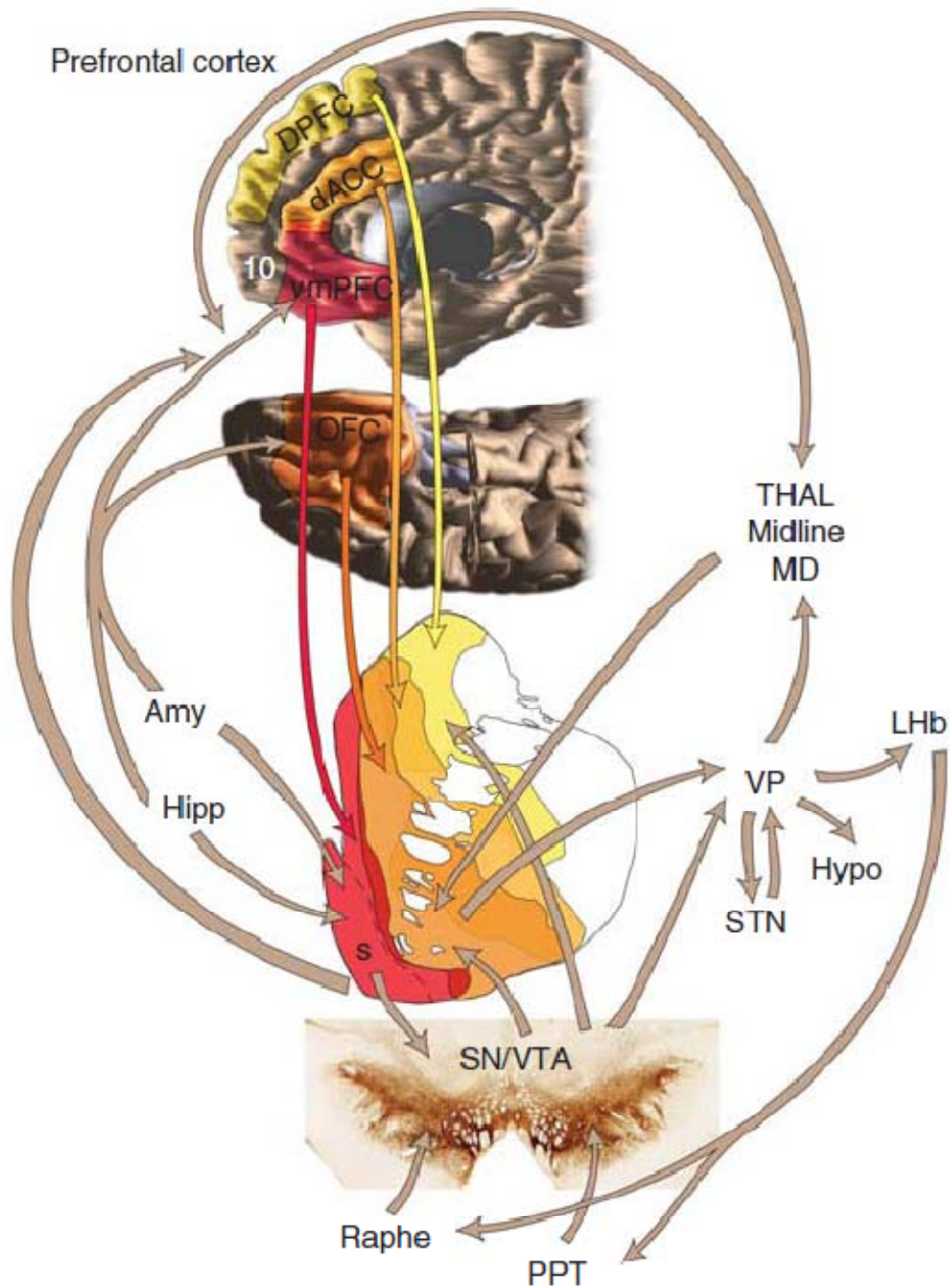


Figure 10 (Haber and Knutson, 2010). Structures clés et connexions du système de récompense. Flèches rouges : projections issues du CPFvm (vmPFC); flèches oranges foncées : projections du COF (OFC); Flèches oranges claires ; Projection du CCAAd (dACC); Flèches jaunes : projections du CPFd (dPFc); Flèches marrons autres connexions majeures du circuit de récompense. Amy : amygdala; Hipp : hippocampus; Lhb : lateral habenula; hypo : hypothalamus; PPT : pedunculopontine nucleus; S : shell, SNc : substantia nigra, pars compacta; STN : subthalamic nucleus.; Thal : thalamus; VP : ventral pallidum; VTA : ventral tegmental area; vmPFC : ventral medial prefrontal cortex.

## **2. Rôle central du CCA dans la détection et l'évaluation des résultats d'une action**

Nous avons vu pourquoi la prise de décision adaptée nécessite la capacité à détecter et à évaluer les conséquences des différentes actions possibles dans un contexte donné. De nombreuses études pointent le CCA comme candidat pour assurer de telles fonctions. Cette problématique a été testée par plusieurs approches, de l'étude par lésion à l'enregistrement d'activités unitaires chez l'animal en passant par des études d'électroencéphalographie (EEG) chez le primate et EEG/Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez l'Homme dans des protocoles expérimentaux nécessitant une prise de décisions.

Les études de lésions menées ces dernières années ont apporté des précisions sur l'implication du CCA dans différents comportements sociaux ou dans l'adaptation des comportements sans pour autant être unanimes sur son rôle dans le contrôle du comportement. Cette région, est connue pour être activée lors de la détection d'erreurs, de prises de décision impliquant des associations acte/récompense, ou encore de détection des conséquences d'action. De façon plus générale, cette région semble être le lieu de traitement de l'évaluation des actions au sens large, prenant ainsi en compte l'apprentissage, le contexte, la quantité et qualité du renforcement, l'effort pour y accéder etc. Je vais décrire plusieurs aspects des informations traitées au sein du CCA mises en évidence par différentes tâches cognitives.

### **a) CCA, détection et discrimination des performances**

Le CCA a depuis longtemps été associé à la détection d'erreur. Ces signaux d'erreur ont été mis en évidence chez le primate par enregistrements intracérébraux (Niki and Watanabe, 1979 , Gemba et al., 1986, Shima and Tanji, 1998, Ito et al., 2003) ainsi que par IRMf chez l'Homme (Carter et al., 1998, Kiehl et al., 2000, Menon and Desmond, 2001 , Holroyd et al., 2003, Ullsperger and von Cramon, 2003, Mars et al., 2005 , Klein et al., 2007). Allant toujours dans le sens d'un rôle du CCA dans la détection et discrimination d'erreur, des potentiels évoqués préfrontaux médians enregistrés par EEG ont été observés, plus important lors d'erreurs que lors d'essais corrects (Falkenstein et al., 1991, Gehring et al., 2003, Miltner et al., 2003 ) confirmés par des études IRMf chez l'Homme (Ullsperger and von Cramon, 2003, Holroyd et al., 2004, Mars et al., 2005) et par couplage des deux techniques permettant ainsi une étude précise des réseaux impliqués avec la précision anatomique de l'IRMf et

l'étude fonctionnelle avec la précision temporelle de l'EEG (Debener et al., 2005). La spécificité d'activation de cette région en réponse à l'erreur a cependant été mise en cause par l'utilisation d'autres protocoles expérimentaux mieux adaptés à l'étude de l'évaluation des performances comportementales. Des activations ont été mises en évidence lors de succès et d'échecs, enlevant ainsi l'exclusivité de catalyseur d'activité à la commission d'erreur (Luu et al., 2003, Holroyd et al., 2004). Des signaux liés aux essais corrects peuvent être interprétés comme la signalisation d'une nécessité de revoir à la hausse l'évaluation de l'action (Walton et al., 2004). Des signaux de même amplitude liés aux erreurs et aux succès ont été rapportés en EEG (Vidal et al., 2003, Pailing and Segalowitz, 2004, Bartholow et al., 2005) ainsi qu'en IRMf (Knutson et al., 2000, Walton et al., 2004). Des potentiels évoqués négatifs liés aux erreurs et aux stimuli neutres ont également été rapportés (Holroyd et al., 2006), suggérant un codage de la non accession à un but fixé plus qu'un codage de l'erreur. Cependant la tâche utilisée ici impliquait de l'argent avec trois conditions comparées, gain d'argent, perte d'argent ou neutre, et l'on peut se demander si le fait de ne pas gagner d'argent n'est pas une perte en soi. Un succès peut être tout aussi informatif qu'une erreur pour l'adaptation des comportements. Nous verrons que l'activité du CCA peut être plus liée à la pertinence du feedback qu'à sa valence.

## **b) Erreur de prédiction**

Les études menées sur l'activité du CCA lors de la détection et l'évaluation des récompenses attestent que son activité semble plus liée à l'erreur de prédiction qu'à la simple détection d'erreur (Holroyd and Coles, 2002). Ainsi, l'utilisation de tâches de séquences montre une modulation de l'activité unitaire des neurones du CCA enregistrés chez le singe par la distance à la récompense (Shidara and Richmond, 2002).

Des résultats allant dans ce sens, issus d'enregistrements d'activités unitaires du CCA chez le singe effectuant une tâche de saccades oculaires, présentent des neurones d'erreur dont la moitié s'activent lors d'omission de récompenses apprises et mettent également en évidence des neurones activés lors de récompenses atteintes ou inattendue (Ito et al., 2003). Un marqueur d'activité couramment utilisé pour les études fonctionnelles locales est l'ERN (Event-related potential). Il s'agit d'un potentiel évoqué détecté par EEG à la suite d'un évènement. Ainsi, un ERN est observable lors d'erreur (Falkenstein et al., 1991, Gehring et al., 2003) avec une amplitude croissant avec la taille de la récompense qui était attendue (Holroyd et al., 2003). Ce résultat est congruent avec ceux observés chez le singe où des

cellules au sein de cette région présentent des signaux d'erreurs d'autant plus grands que la récompense attendue était importante (Amiez et al., 2005). En effet, certains neurones du CCA ont été identifiés comme encodant une erreur de prédiction quantitative au moment du feedback (Amiez et al., 2005, Matsumoto et al., 2007, Seo and Lee, 2007). Chez l'Homme, l'ERN augmente après un renforcement positif si un négatif était attendu (Oliveira et al., 2007) ou après un positif lorsque la difficulté de la tâche augmente (Pailing and Segalowitz, 2004, Bartholow et al., 2005). Enfin, Matsumoto et collaborateurs ont réalisé une étude sur les primates en 2007 sur l'activité des cellules du cortex préfrontal médian lors d'apprentissage d'associations actions/récompense arbitraires. Ils ont mis en évidence plusieurs populations de cellules, certaines répondant aux erreurs de prédiction négatives, d'autres aux erreurs de prédiction positives avec une activité décroissant avec l'adaptation comportementale (Matsumoto et al., 2007). Il y a donc un encodage dans le CCA de la direction et du taux d'erreur de prédiction, logiquement indispensables pour permettre une adaptation du comportement cohérente.

c) CCA et détection du conflit

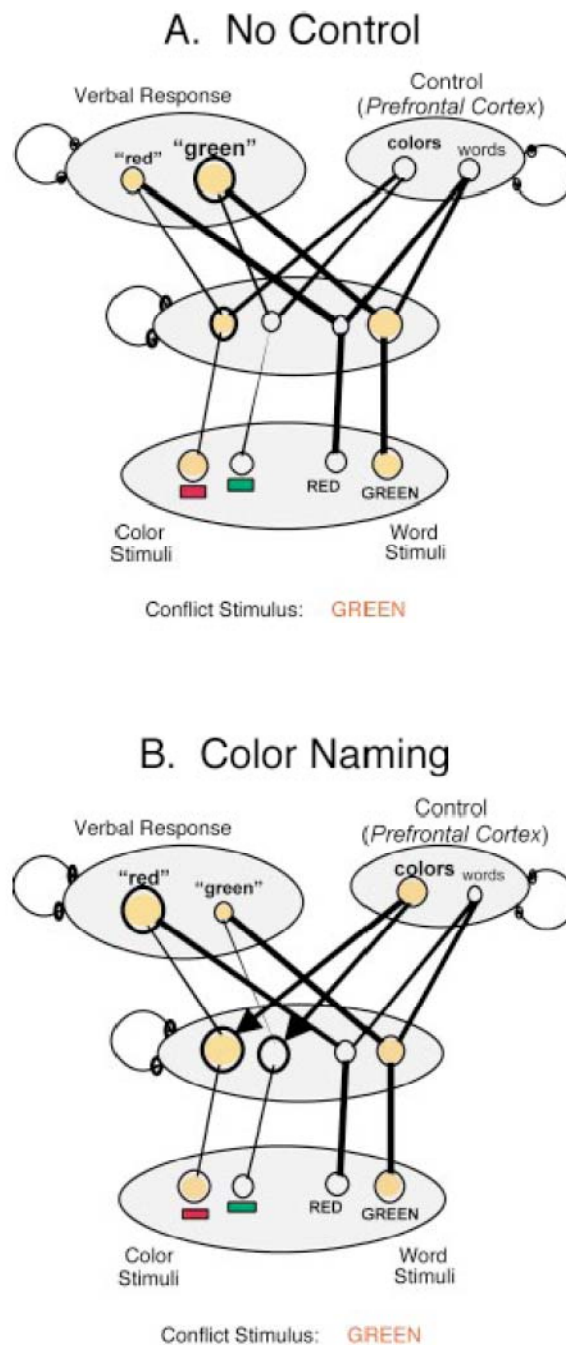


Figure 11 (Miller and Cohen, 2001) Schéma du modèle de Stroop. Les cercles représentent les différentes unités de traitement. Les lignes représentent les connexions entre les unités. A. Pas de contrôle. Réponse associée avec le mot car les connexions sont plus fortes pour la voie lecture de mot. B. Situation conflictuelle. Réponse biaisée par le contrôle exercé par le CPF.

Un autre grand axe de recherche a été mené sur cette région cérébrale, il porte sur l'implication du CCA dans la détection du conflit et l'allocation de besoin attentionnel pour le gérer. Le CCA a été montré comme étant activé par la présence de conflit par étude d'IRMf chez l'Homme (Carter et al., 1998, MacDonald et al., 2000). Le conflit désigne les situations

dans lesquelles une compétition apparaît entre différentes réponses possibles. Si la réponse correcte est celle qui est issue de connexions plus faibles et qui est donc moins spontanée, une augmentation du contrôle cognitif est nécessaire pour la sélectionner. L'équipe de Botvinick propose une théorie de contrôle ('*monitoring*') du conflit où il y a détection du taux de conflit et régulation du besoin de contrôle associé (Botvinick et al., 2001). Cette notion est très bien illustrée et étudiée grâce au modèle de Stroop (voir figure 11) développé en 1990 (Cohen et al., 1990). Dans cet exemple les connexions servant à lire le mot sont plus fortes car plus utilisées en routine que les connexions utilisées pour le traitement de l'information couleur. Lorsque le mot « rouge » apparaît en vert (« **rouge** »), l'information traitée sera en priorité le mot en l'absence d'instructions, et la réponse spontanée sera tournée vers cette caractéristique du stimulus suite à une « compétition » gagnée par la force de connexions des réseaux. Lorsqu'une règle requiert une réponse basée sur la couleur du mot, une augmentation du contrôle cognitif est indispensable pour aller contre la réponse spontanée qui est la lecture du mot. Ce modèle décrit plusieurs unités de contrôle où chacune est reliée à une unité de traitement, à la suite d'une instruction, le cortex préfrontal peut exercer un contrôle attentionnel biaisant la compétition entre les différentes unités et favorisant la réponse requise par la règle (Miller and Cohen, 2001).

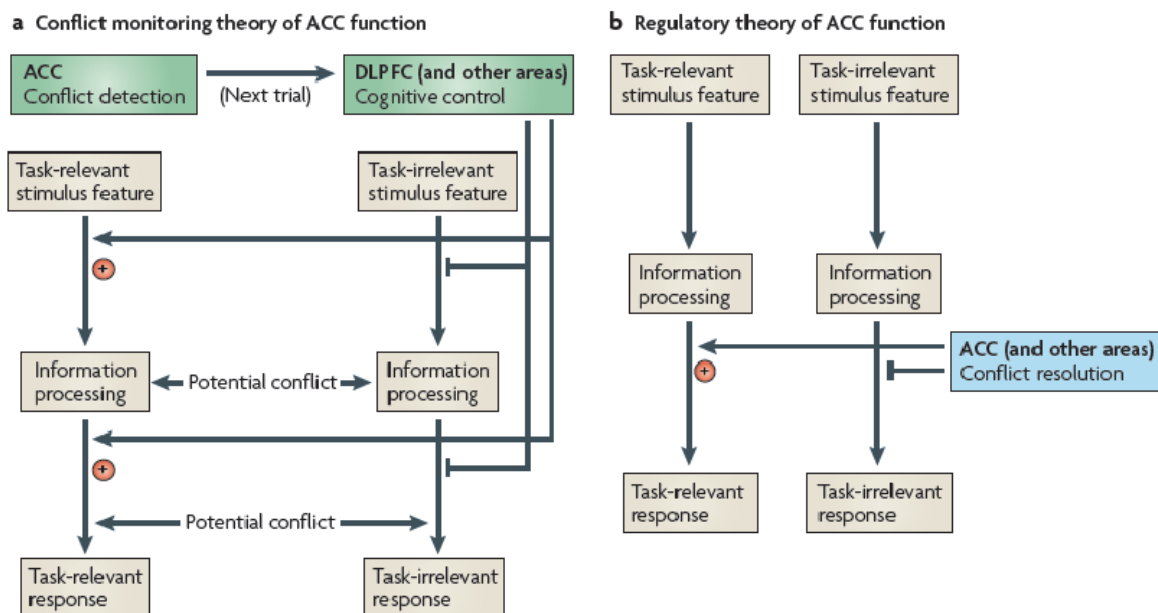


Figure 12 (Mansouri et al., 2009) à gauche la théorie de détection du conflit dans le CCA (Botvinick et al., 2001, Carter and van Veen, 2007) et à droite la théorie de régulation par le CCA (Paus et al., 1998, Posner and J., 1998).

Une revue de 2009 par Mansouri et coll., sur les adaptations comportementales induites par le conflit met en avant le fait que même si le CCA semble être une région clé de détection du



conflit chez l'Homme (figure 12), aucune évidence d'encodage du conflit dans le CCA n'a été montrée chez l'animal (Mansouri et al., 2009). Deux études chez le primate notamment montrent que bien que les réponses comportementales reflètent la présence de conflit telle qu'habituellement mesurée, aucun signal neurophysiologique reflétant le conflit n'émerge au sein du CCA (Ito et al., 2003, Nakamura et al., 2005). Une autre étude expérimentale utilisant la tâche de Wisconsin Card Sorting Test chez le primate souligne plutôt un codage du conflit par le CPFdl (Mansouri et al., 2007).

#### d) CCA et évaluation des performances

Choisir entre deux options est loin d'être limité à un choix entre une option correcte et une option incorrecte. Nous sommes la plupart du temps confrontés à des choix amenant à différentes conséquences dont de multiples conséquences positives. La première nécessité de l'évaluation est donc de comparer les différentes conséquences entre elles. Des ERN insensibles à l'amplitude de la récompense ont été présentés (Yeung and Sanfey, 2004, Hajcak et al., 2006), cependant une étude menée par enregistrement d'activité au sein du CCA chez le primate en comportement a permis de détecter des neurones adoptant un codage relatif des quantités de récompenses potentielles (Amiez et al., 2005) et ce de façon contexte-dépendante (Sallet et al., 2007). Un article d'Amiez et coll. Sur des travaux effectués chez le primate a mis en évidence que dans un contexte probabiliste, un neurone au sein du CCA est capable d'encoder la valeur à long terme d'un stimulus (figure 13). Cette valeur est abstraite

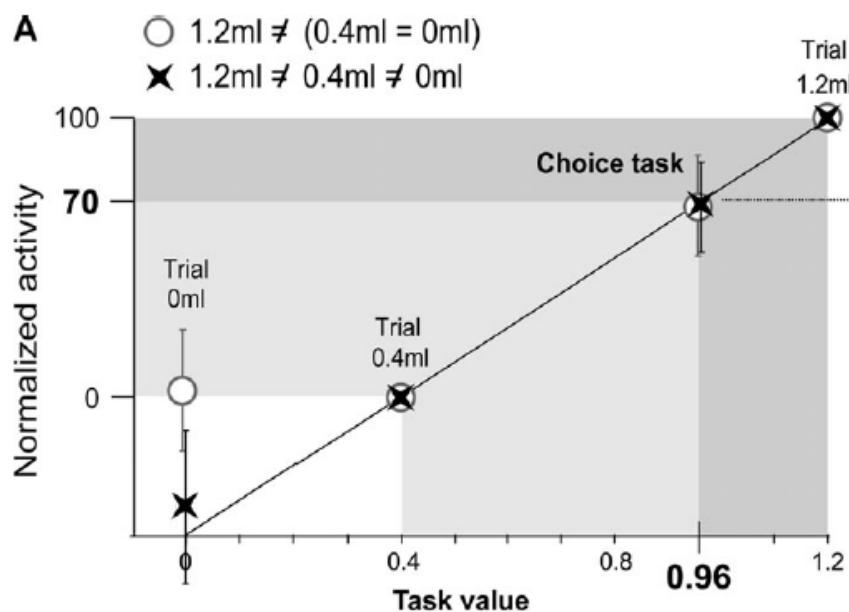


Figure 13 (Amiez et al., 2006). Activité pré-récompense normalisée dans les essais 0 ml, 0.4 ml, 1.2 ml, et les essais choix. La valeur de la tâche (Choice Task) est une pondération entre la quantité des valeurs possibles et leurs probabilités d'obtention.

et obtenue par la pondération de la quantité et de la probabilité d'obtention associées à une cible, elle n'est jamais physiquement obtenue par l'animal et est appelée valeur de la tâche (Amiez et al., 2006). Des études concernant l'évaluation de récompenses de différentes natures ont également été menées. Chez le primate, il a été montré qu'un animal dominé était prêt à sacrifier de la nourriture pour voir une photo de mâle dominant (Deaner et al., 2005), chez l'Homme des études ont été menées sur des choix portant sur différents domaines de récompense comme de l'argent et des photos érotiques (Sescousse et al., In Press).

Evaluer une action implique la prise en compte de la quantité mais également du coût et de la probabilité d'obtention d'une récompense. Des rats après lésion du CCA changent de comportement, là où ils choisissaient une grosse récompense associée à un effort plus important choisissent la plus faible récompense à moindre coût (Walton et al., 2003). Une étude ultérieure chez le primate montre qu'après lésion de cette région, les animaux sont toujours capables de sélectionner l'option au moindre coût pour accéder à une récompense (Kennerley et al., 2006). Pour une quantité égale de récompense, les lésions du CCA n'interfèrent pas dans le calcul de l'effort. Par contre, le CCA semble jouer un rôle clé dans l'évaluation de l'effort associé à une récompense, en d'autres termes dans l'évaluation de la valeur associée à une action. Cette idée est confortée par la découverte de neurones du CCA encodant des informations multiples sur l'amplitude de la récompense et sa probabilité d'occurrence (Matsumoto et al., 2003, Amiez et al., 2006) avec prise en compte de la balance coût/bénéfice (Rushworth et al., 2007). Une étude intéressante de Naccache et coll. en 2005 présentent un patient avec une lésion unilatérale du CCA et teste ses performances sur une tâche de Stroop, ils ne détectent aucune altération des performances mais rapportent l'absence d'impression d'effort mental et la disparition des réponses électrodermales que présentent les sujets contrôles (Naccache et al., 2005).

Le CCA encode également l'incertitude et la volatilité de l'environnement qui nécessite une modulation du taux d'apprentissage. En effet, la pertinence de l'utilisation immédiate des informations sur les conséquences d'actions varie selon si le contexte est un environnement très changeant demandant une adaptation rapide des comportements ou si au contraire l'environnement est plus stable et ne nécessite pas forcément un changement de comportement au moindre écart à la récompense attendue. Dans le cadre d'un contexte peu changeant, un poids plus important sera attribué aux résultats passés et le taux d'apprentissage moins fort. Cette incertitude est corrélée au signal bold du CCA (Dayan et al., 2000, Courville et al., 2006, Behrens et al., 2007). L'Homme présente également une tendance aux

comportements exploratoires engendrant le sacrifice d'une récompense immédiate connue pour explorer l'environnement à la recherche d'une ressource potentiellement meilleure. Une expérience du bandit manchot chez l'Homme (Daw et al., 2006), montrent que le CCA a une activité augmentée quand le sujet va tester les différentes machines à sou pour s'assurer que la machine choisie est toujours la meilleure, au détriment d'une récompense immédiate assurée par la prédictibilité de récompense donnée par la machine connue. Cette activité peut anticiper l'éventuelle acquisition de nouvelle information. Le CCA a été décrit comme activé par les comportements exploratoires, ainsi les neurones chez le primate du CCA sont plus actifs lors de la recherche d'une séquence d'action amenant à une récompense que dans la répétition de cette séquence (Procyk et al., 2000).

#### e) **CCA et acte moteur : implication dans la prise de décision active**

Des résultats provenant de l'étude d'un patient lésé unilatéralement au niveau du CCA ont mis en évidence un dysfonctionnement dans la réalisation de tâches cognitives conditionné par la modalité de la réponse. Le patient ne présentait de difficulté à réaliser correctement la tâche que lorsque la réponse impliquait le membre supérieur et non lorsqu'elle était verbale (Turken and Swick, 1999). Des études plus récentes ont renforcé l'idée d'une importance de l'action dans la fonction de CCA, notamment en 2008, avec la mise en évidence chez le primate d'une distinction des rôles du cortex orbito-frontal (COF) et du CCA. Alors que dans un contexte d'apprentissage par renforcement, le COF est nécessaire pour les prises de décisions basées sur des associations stimulus/récompense, le CCA, lui, est critique pour les prises de décisions basées sur les associations action/récompense (Rudebeck et al., 2008). Yeung et coll. en 2005 ont voulu tester l'influence d'une action sur la présence d'ERP (Event-related brain potentials) liés à la détection d'erreurs au niveau du CCA. Ils montrent que la négativité liée au feedback était présente qu'il y ait ou non de réalisation d'action mais que son amplitude était amplifiée par la présence d'un acte moteur (Yeung et al., 2005). Des résultats comparables ont été obtenus avec des travaux réalisés chez le primate (Matsumoto et al., 2007). Leur interprétation amène à considérer que le CCA utilise les contingences de l'environnement pour évaluer les plans d'action plus généraux, qui pourraient se présenter dans le futur, cette interprétation peut être mise en relation et est appuyée par les travaux menés en potentiels évoqués chez l'Homme faisant apparaître un ERN plus grand après une erreur si l'essai est suivi d'un changement de sélection d'action (Cohen and Ranganath, 2007).

Certains auteurs suggèrent que les signaux d'évaluation sont générés par le CCA (Gehring and Willoughby, 2002). D'autres au contraire, comme Holroyd et Coles en 2002, proposent que le CCA est le récepteur, plutôt que la source, de l'information d'évaluation. Ils proposent que la négativité liée au feedback dans le CCA provienne des informations liées à la récompense qui arrivent dans le CCA, plus précisément aux informations portant sur le changement de prédiction de la récompense issues du système dopaminergique du mésencéphale. D'après cette théorie (théorie de l'ERN de l'apprentissage par renforcement), le rôle du CCA est d'utiliser les signaux concernant les récompenses et pénalités afin d'apprendre les conséquences des actions récentes pour sélectionner les réponses les plus appropriées dans le futur (Holroyd and Coles, 2002). Ces résultats sont en accord avec un rôle critique du CCA dans l'intégration des informations cognitives et affectives du contrôle de l'action, se situant à l'interface cognitif/motivation (Bush et al., 2000, Botvinick et al., 2001, Paus, 2001).

Ne pouvant pas développer dans ce manuscrit toutes les facettes de l'activité du CCA, je donnerais en référence Vogt, qui a réalisé en 2005 une revue sur la place du CCA dans le codage de la douleur et des émotions qui influencent certainement la prise de décision mais dont les aspects ne seront pas abordés ici (Vogt, 2005).

### **3. Rôle central du CPFL dans le contrôle cognitif**

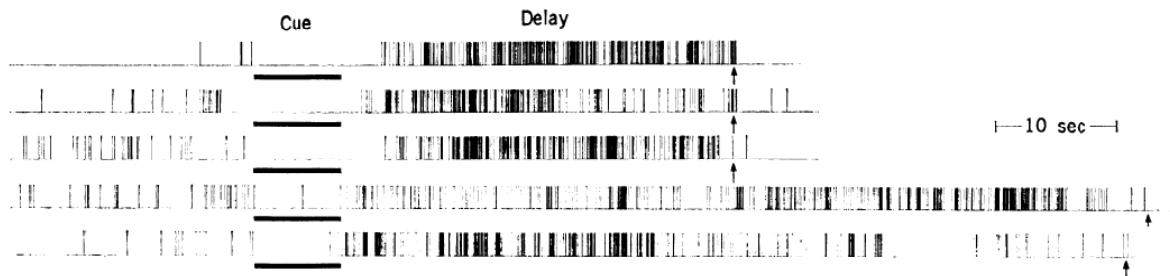
L'activité du CPFL est depuis longtemps étudiée notamment via des études de lésions et grâce à de nombreux travaux d'enregistrements d'activités unitaires chez le primate. Cette structure est particulièrement bien placée pour supporter la mémoire de travail, l'orientation de comportements vers un but ou le contrôle cognitif (Goldman-Rakic, 1995, Baddeley and Della Sala, 1996, Miller and Cohen, 2001). Le contrôle cognitif regroupe un ensemble de processus, lorsque ce contrôle est fort, il permet par une cascade de régulation top-down la sélection d'actions appropriées dirigées vers un but. Le taux de contrôle cognitif requis est régulé par les informations renseignant sur les conséquences des actions en cours. Le CPFL semble en effet capable non seulement de générer une représentation des buts à atteindre mais également de garder en mémoire active les règles nécessaires pour y arriver grâce à une activité soutenue pendant les périodes de délais (Funahashi et al., 1989). Son activité est modulée par le besoin de contrôle induit par une situation donnée comme l'exploration, en

contraste de l'exploitation, situation plus routinière pendant laquelle peuvent s'exprimer des comportements appris, plus automatiques. Le taux d'activité du CPFL est également dépendant de l'incertitude du résultat et dans une moindre mesure des paramètres motivationnels comme par exemple la taille ou la qualité de la récompense à atteindre.

Le CPFL représente le but final et est impliqué dans la planification des actions à réaliser pour y parvenir. Il a été possible d'observer en préparation de tâches séquentielles, la succession des représentations d'actions à venir et générées intérieurement. Le rôle du CPFL est de guider pas à pas les comportements orientés vers un but.

### a) **Maintien en mémoire actif des indices**

Des activités de délai soutenues ont été montrées dans le CPFL dès 1971 (Fuster and Alexander, 1971, Kubota and Niki, 1971). Ces activités apparaissent en effet dans des tâches dites 'à réponse différée' lors du délai de mémorisation imposé entre la présentation d'une information (Indice ; *Cue*) et la réponse, dont la justesse dépend de la mémorisation de l'indice (voir figure 14). Étudiées plus en détail par la suite, ces activités sont caractéristiques de cette région et identifiées parfois comme étant spécifiques de certains types d'informations.



**Figure 14 (Fuster and Alexander, 1971). Activité unitaire du CPF lors d'essais avec délais de mémorisation imposés de 32, 32, 67, et 65 secondes (de haut en bas).**

Certaines activités de délai du CPFL ont été mises en relation avec la localisation spatiale ou l'identité du stimulus/indice. Ainsi, Quintana et Fuster en 1992 montrent grâce à une étude d'enregistrements unitaires chez le primate non-humain que plusieurs sous-groupes de neurones au sein du CPFL répondent sélectivement aux paramètres sensoriels ou moteurs associés aux stimuli pendant le délai d'une tâche à réponse différée (Quintana and Fuster, 1992). Ces auteurs un an après mettent en avant par étude de lésions réversibles l'importance de cette région dans des tâches de délai avec préparation motrice ou mémoire sensorielle avec intégration au sein du CPFL des deux informations (Quintana and Fuster, 1993). La

corrélation d'activité de ces neurones avec les aspects moteurs ou sensoriels de tâches de délai par électrophysiologie chez le singe avait déjà été décrite par le passé (Niki and Watanabe, 1976, Funahashi et al., 1990, di Pellegrino and Wise, 1993).

Funahashi et al (1989) ont détaillé pour la première fois l'existence de champs mnésiques de mémoire de travail pour les neurones du cortex préfrontal latéral (Funahashi et al., 1989). A l'instar des champs récepteurs sensoriels, les champs mnésiques représentent la sélectivité de l'activité tonique de délai des neurones pour la localisation spatiale spécifique de l'indice mémorisé.

Il a été montré qu'une catégorisation des stimuli visuels peut être effectuée dans le CPFL (Freedman et al., 2001). Un tiers des neurones enregistrés pendant une tâche de catégorisation (voir détail figure 13) étaient sélectifs pour la catégorie du stimulus pendant le

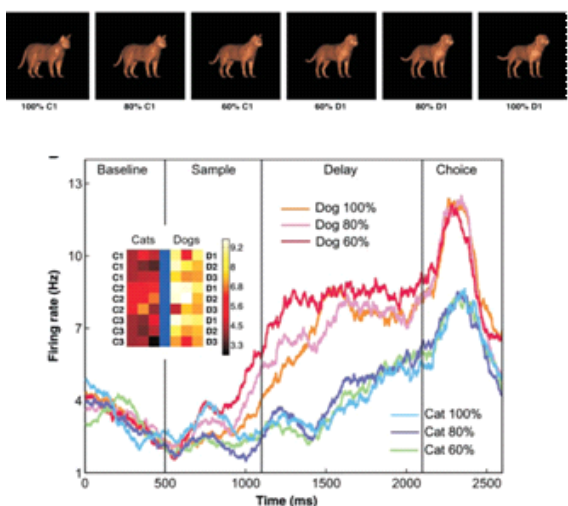


Figure 15 (Freedman et al., 2001). Stimuli morphologiques allant progressivement du chat au chien. En bas, réponses des neurones aux différents stimuli et résumé dans le carré où la couleur, pour les différents stimuli, reflète le niveau d'activité des neurones.

délai avec une répartition homogène des préférences neuronales pour l'une et l'autre des catégories impliquées dans la tâche. Le CPFL a été identifié comme influencé par la forme de l'objet qui va être touché, mais aussi par la règle de la tâche, dépendant d'une sélection sur la forme ou sur la localisation spatiale (Hoshi et al., 1998). Par la suite, Rainer en 1998 cherchera à étudier la sélectivité des « champs de mémoire des neurones » pour un domaine d'information particulier (spatial, visuel). Ils présentent, grâce à une tâche dans laquelle l'animal doit retenir le où et quoi d'un stimulus, que la majorité des neurones

du CPFL encode et intègre les deux informations (Rainer et al., 1998).

Une autre propriété de cette partie du CPF est de moduler son activité en fonction des actions à venir (Quintana and Fuster, 1992, Assad et al., 1998). Ainsi, Assad et coll. en 1998, montrent que les neurones du CPFL présentent une sélectivité spatiale avant que l'association localisation/récompense ne soit apprise, signifiant que cette sélectivité représente l'action à venir plus que l'association acte/récompense.

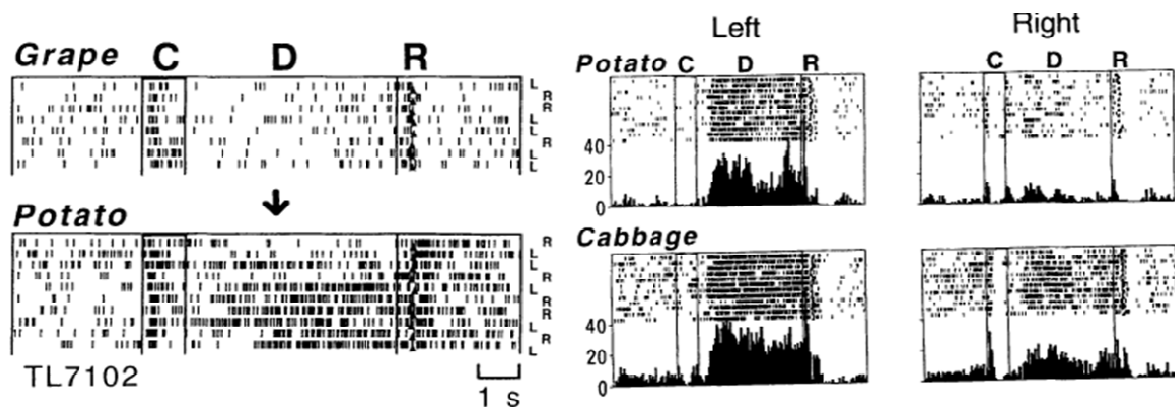
Cette région est considérée comme un nœud critique de la transformation sensorimotrice basée sur la mémoire puisqu'il intègre des informations sensorielles multimodales et qu'il

gène des commandes motrices divergentes (Tanji and Hoshi, 2001, Takeda and Funahashi, 2004).

### b) **Modulation par les récompenses attendues :**

La qualité ou la quantité de la récompense espérée ou obtenue exercent une influence sur les activités de délai du préfrontal (Watanabe, 1996, Leon and Shadlen, 1999, Amemori and Sawaguchi, 2006, Pan et al., 2008). L'influence de l'erreur de prédiction, de sa valence et de sa valeur absolue, sur cette région a également été rapportée en 2008 par une étude en IRMf chez l'Homme (Brovelli et al., 2008).

Watanabe révèle en 1996 que l'activité des neurones du CPFdl enregistrés chez le singe est modulée pendant le délai en fonction de la qualité de la récompense à obtenir en fin d'essai (Figure 16).



**Figure 16 (Watanabe, 1996). Réponses d'un neurone de délai du CPFdl dans différentes conditions en fonction de la récompense à obtenir en fin d'essai.**

Plus tard, Leon et Shadlen étudièrent les influences de la taille de la récompense sur l'activité du CPFL (Leon and Shadlen, 1999). Dans cette étude, des neurones provenant de l'aire 46 et du FEF ont été enregistrés pendant la réalisation d'une tâche oculomotrice à réponse différée. De façon intéressante, seuls les neurones de l'aire 46 présentent une différence d'activité liée à la taille de la récompense (figure 17).

De plus, la tâche est composée de deux parties: dans la première, l'information sur la taille de la récompense est donnée puis après un délai, la position spatiale de la cible est révélée. Dans la deuxième partie, l'information de spatialité est divulguée avant l'information sur la récompense. Les auteurs ont constaté que la différence d'activité liée à la taille de la récompense à venir n'était visible qu'après l'intégration de l'information spatiale. Ceci va tout à fait dans le sens d'une modulation par la motivation de l'activité soutenue du CPFL liée à la

spatialité.

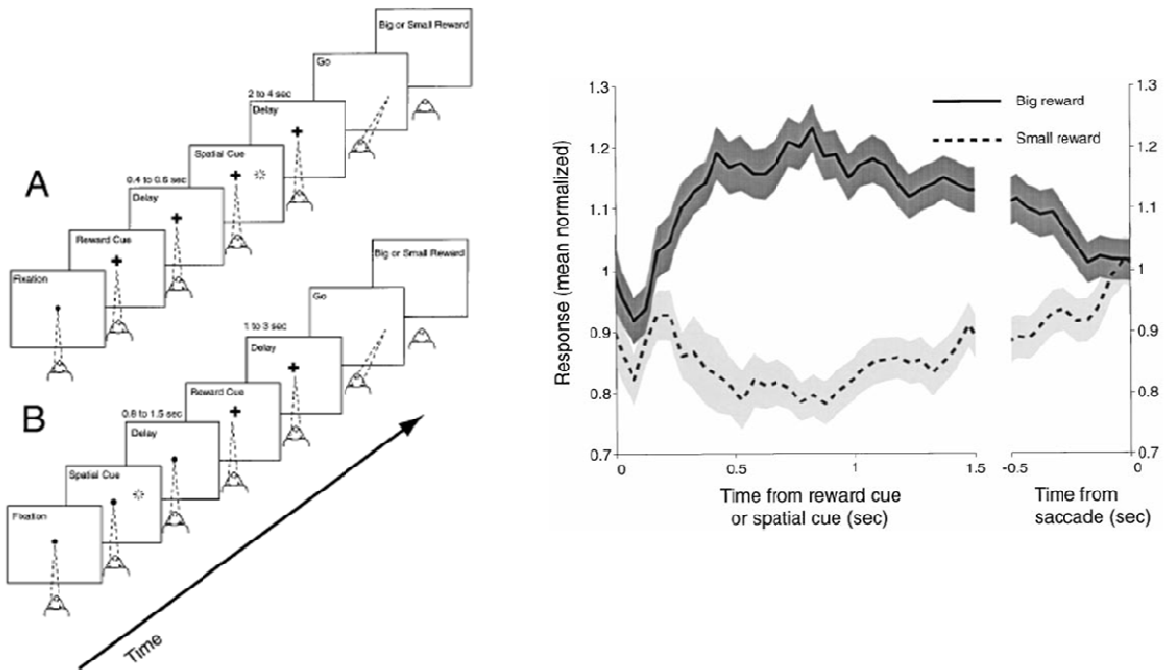


Figure 17 (Leon and Shadlen, 1999). A gauche, tâche de mémoire visuelle spatiale avec indication de la taille de la récompense avant ou après la spatialité de la cible. A droite, différence d'activité de délai normalisée en fonction de la quantité de récompense à obtenir.

Pan et al., en 2008 montrent qu'une classe de neurones au sein du CPFL peut prédire qu'un stimulus va être associé à une récompense si un stimulus de même classe l'a déjà été (Pan et al., 2008). Deux types de cellules codent pour la récompense, la première catégorie décharge pour tous les stimuli prédisant une récompense, et la seconde décharge avec une sélectivité pour un stimulus particulier (voir figure 18).

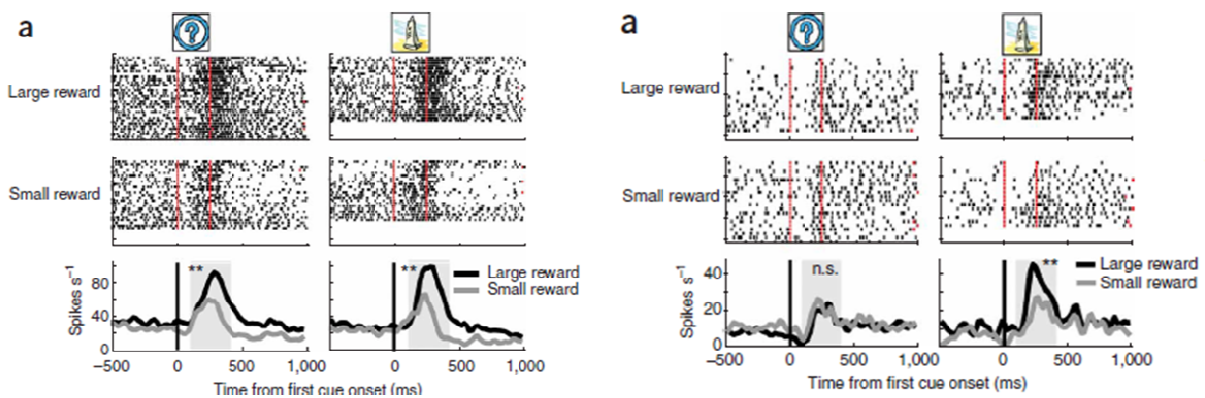


Figure 18 (Pan et al., 2008) Neurones du CPFL s'activant différemment en fonction de la taille de la récompense (à gauche) et présentant une préférence au stimulus présenté (à droite). L'activité de ces neurones est visible en essai par essai sur les rasters (en haut) et moyennée sur les profils (en bas) alignés sur l'apparition du stimulus.

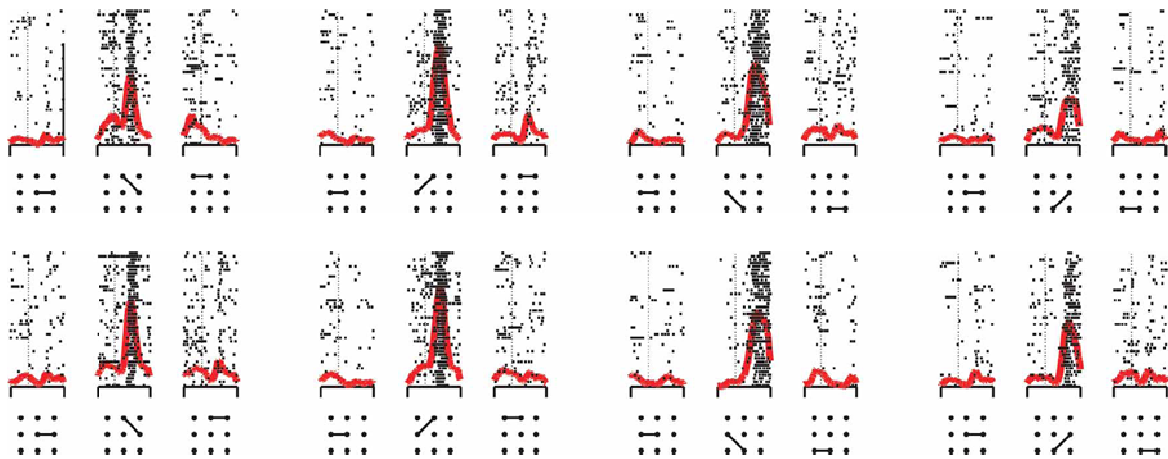


En allant toujours dans le sens d'une intégration de la récompense, d'autres équipes ont présenté des interactions entre l'attente du renforcement et la mémoire de travail au sein du CPFL (Gray et al., 2002, Perlstein et al., 2002, Pochon et al., 2002, Kensinger and Corkin, 2004, Amemori and Sawaguchi, 2006).

L'équipe d'Hikosaka, en accord avec Leon et Shadlen, suggèrent que ce n'est pas une sommation d'information qui a lieu au sein du CPFL mais plutôt que l'information sur la récompense augmente la discrimination spatiale. Les récents travaux qu'ils ont mené en 2007 confirment qu'un codage simultané des informations sur la spatialité et la récompense a lieu dans cette région ainsi que dans le noyau caudé (Kobayashi et al., 2007).

Des neurones du CPFL peuvent aussi montrer des activités en prédiction de non récompense ou de plus faibles récompenses (Kobayashi et al., 2002, Watanabe et al., 2002, 2005). Ils peuvent présenter une activité d'autant plus forte qu'une récompense absente aurait dû être importante (Watanabe et al., 2002). Comme nous venons de le voir, cette information peut être logiquement associée à l'information spatiale (Kobayashi et al., 2002, Watanabe et al., 2005). Kobayashi et coll. en 2006, testent les effets des récompenses et punitions sur le CPFL. Les performances de singes sur une tâche de saccade guidée par la mémoire étaient meilleures pour les récompenses, intermédiaires pour les aversifs et les moins bonnes pour les stimuli neutres. La majorité des neurones ne montraient d'activité qu'en prédiction de la récompense, quelques uns répondant aux punitions (Kobayashi et al., 2006).

Une fois le but connu et les règles assimilées, une planification du comportement à adopter est reflétée par les activités au sein du CPFL. Les activités au sein du CPFL reflèteraient plutôt le résultat final et non le mouvement à effectuer pour y arriver (Saito et al., 2005). Cette équipe a construit un labyrinthe spatial demandant aux singes d'atteindre différents buts selon une séquence temporelle. Pendant la période de planification, les neurones codaient d'abord pour le but final, puis pour les buts intermédiaires successivement générés de façon interne. Averbeck et al., 2002 montrent que les neurones du CPFL codent pour des segments de mouvements planifiés pour reproduire une forme (dessinée avec un manipulandum)(Averbeck et al., 2002), mais on ne peut pas différencier le fait que ce soit une représentation du but ou du mouvement à venir (Barone and Joseph, 1989). Le CPFL est modulé par le rang dans la séquence d'une tâche visuospatiale, plutôt que par la spatialité de la cible. Quand des facteurs spatio-séquentiels sont cruciaux le CPFL s'active (voir figure 19) (Ryou and Wilson, 2004, Averbeck et al., 2006).



**Figure 19 (Averbeck et al., 2006). Réponse de neurones du CPFL à une saccade oculaire en fonction du rang dans une séquence et non de la spatialité (la direction de la saccade est indiquée en bas de chaque raster).**

La représentation du but peut également être modulée par les expériences passées et l'incertitude. Barraclough et al. 2004 mettent en évidence des neurones dans le CPFL dont l'activité est influencée par des choix antérieurs pour permettre une optimisation des performances. La mémoire des associations entre les choix passés et leurs conséquences va permettre une adaptation appropriée du comportement (Barraclough et al., 2004). Il a été montré que les activités unitaires dans le CPFL changent avec la demande comportementale (Procyk and Goldman-Rakic, 2006). Ces travaux impliquaient deux tâches spatiales cognitives différentes, une tâche à réponse différée et une tâche de résolution de problèmes auto-organisée impliquant des phases de recherche par essai erreur et des phases de répétition de la réponse correcte découverte. L'activité de délai présente pendant la tâche à réponse différée apparaissait aussi pendant la tâche de résolution de problèmes avec la même préférence spatiale. Le taux de décharge et la force de sélectivité spatiale variait avec la demande de la tâche, et au sein même de la recherche avec l'approche du but. Cette différence est dissociée de la probabilité pure d'obtenir la récompense mais a un lien avec l'incertitude puisque la sélectivité augmentait pendant l'essai-erreur et chutait brutalement lorsque la prédictibilité était maximale. Pendant la répétition, l'attention peut être reportée sur la récompense et non plus sur l'action suivante. La décharge des neurones pourrait alors refléter les résultats à venir ou la prédiction de sélections de mouvements à venir (Quintana and Fuster, 1992, Watanabe, 1996).

Les différences de taille de récompense n'induisaient pas de différences d'activité du même ordre que la différence exploration/exploitation (Procyk and Goldman-Rakic, 2006). On peut voir ces résultats comme le reflet de variations top-down des signaux voués au maintien et à

l'orientation des représentations internes pour guider des comportements orientés vers un but (Sakai et al., 2002, Cohen et al., 2004).

En conclusion, l'activité du CPFL est influencée par la quantité, la qualité et la probabilité, ainsi que par la distance de la récompense à venir. Il y a une modulation du contrôle comportemental, reflétant le taux d'attention et de motivation associé à un renforcement positif ou négatif (Watanabe et al., 2007). Cette région est sujette aux variations de paramètres similaires à ceux du CCA, ce qui soutient l'hypothèse d'une régulation du contrôle cognitif au sein du CPFL par l'évaluation des actions issues du CCA.

### c) **Représentation du but, accession à la règle**

Le CPFL joue un rôle essentiel dans le bon déroulement des comportements dirigés vers un but, ceci nécessite une représentation des buts à atteindre ainsi qu'un maintien en mémoire de ces objectifs lors de la réalisation de tâches pouvant nécessiter différentes étapes comportementales entrecoupées de périodes de délais. De nombreuses études montrent que les patients avec lésion du CPFL souffrent d'une perte du contrôle intentionnel des réponses comportementales et produisent des réponses automatiques inappropriées sans comportements stratégiquement adaptés vers un but (Luria, 1976, Lhermitte et al., 1986, Vendrell et al., 1995, Burgess and Shallice, 1996). Négliger les buts est souvent la signature de déficiences frontales (Norman and Shallice, 1980, Duncan et al., 1996). Ces lésions sont également accompagnées d'une perte des capacités à acquérir et à utiliser des règles guidant les comportements (Shallice, 1982, Duncan, 1986, Passingham, 1995, Wise et al., 1996), à effectuer une série simple d'actions orientée vers un but (Burgess and Shallice, 1996), à adopter un ordre temporel approprié pour atteindre un but comportemental (Shallice and Burgess, 1991) ou encore à formuler un plan d'action cohérent ou structuré (Sirigu et al., 1995, Zalla et al., 2001).

A la suite de ces études lésionnelles attestant de l'implication du CPF dans le comportement orienté vers un but, est apparue une littérature particulière sur certaines propriétés des activités unitaires du CPF chez le singe. De ces travaux a émergé l'hypothèse que les neurones du CPFdl encodent les règles comportementales (White and Wise, 1999, Asaad et al., 2000, Miller and Cohen, 2001, Wallis et al., 2001). En effet, les neurones du CPFdl répondent différemment aux stimuli en fonction de leur sens par rapport aux règles de

la tâche en cours (Sakagami and Niki, 1994). White et Wise et 1999 utilisèrent une tâche à effectuer suivant deux règles, le but pour l'animal est de trouver quel stimulus parmi quatre est récompensé. La réponse était donnée soit par un stimulus placé au même endroit que la solution (règle spatiale), soit par un stimulus associé arbitrairement à la localisation de la solution (règle conditionnelle). Plus du tiers des neurones avaient une activité qui différait avec la règle (White and Wise, 1999). De même, Assad et collaborateurs en 2000 ont entraîné des singes à réaliser une alternance de tâches qui impliquaient les mêmes stimuli et réponses mais avec 3 règles différentes. Ils constatèrent que la moitié des neurones enregistrés présentait une activité dépendante de la règle (Asaad et al., 2000) (voir figure 20).

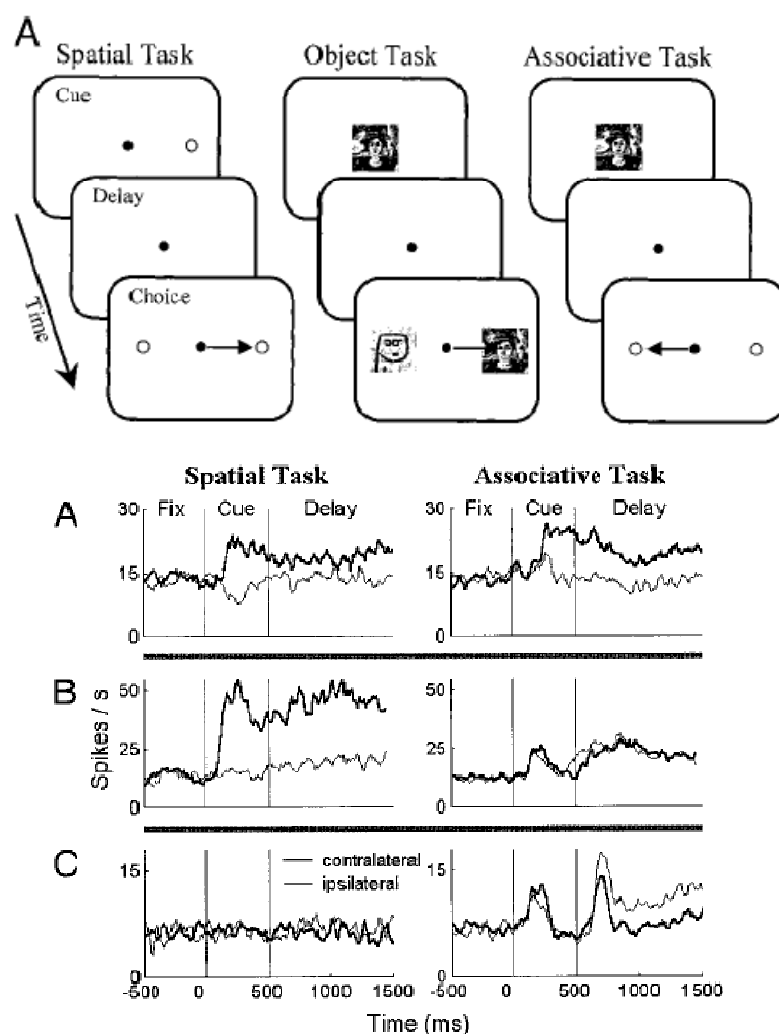
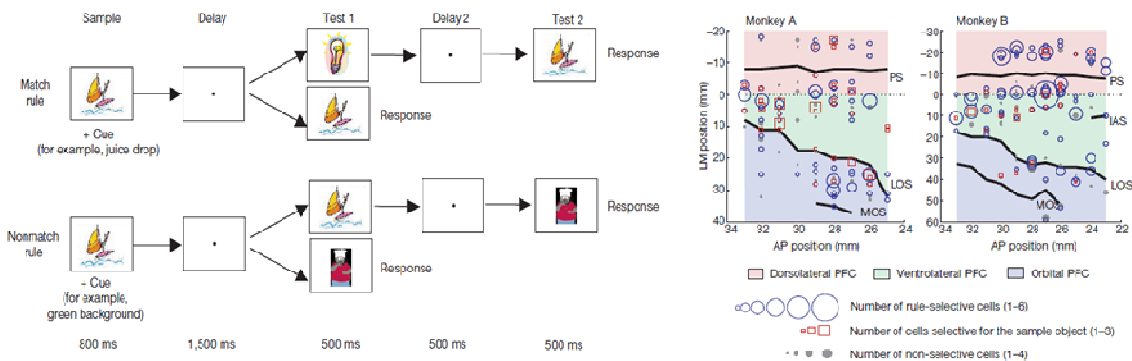


Figure 20 (Asaad et al., 2000). Trois tâches comportementales différant par leur règle (en haut), une tâche spatiale, une tâche de discrimination d'objet et une tâche d'apprentissage associatif (de gauche à droite). A, B et C sont les activités de trois neurones du CPFL présentant une sélectivité à la règle pendant le délai.

Wallis et coll., en 2001 ont également utilisé chez le primate non-humain deux tâches à règles abstraites avec enregistrements associés du CPFL pour tester cette hypothèse. La plupart des

neurones enregistrés présentaient des différences en fonction de la règle qui était pour la première de déterminer si le stimulus final était le même que celui présenté avant le délai, pour la deuxième règle, il fallait déterminer si le stimulus était différent (Wallis et al., 2001). Ces auteurs montrent qu'une grande proportion de cellules au sein du CPFDl présente une sélectivité à la règle (voir figure 21).



**Figure 21 (Wallis et al., 2001). Deux tâches comportementales (à gauche) consistant pour la première à indiquer si le test 2 est le même que le test1 et pour la deuxième à indiquer si il est différent. De nombreux neurones au sein du CPFDl présentent une sélectivité à la règle (à droite).**

Enfin, Amemori et Sawaguchi, en 2006 avec une tâche d'antisaccade chez le primate rapportent que la spécificité du neurone pour la direction de la saccade apparait uniquement après la présentation de la règle montrant une dépendance de leur activité à la règle comportementale (Amemori and Sawaguchi, 2006).

#### **d) Organisation des informations liées au contrôle cognitif au sein du CPFL**

Le modèle en cascade décrit par Koechlin (figure 22), postule que des signaux de contrôle organisés de façon hiérarchique permettent de guider la sélection d'actions. Différents traitements ont lieu dans des sous-régions organisées en réseau suivant un axe antéro-postérieur le long du cortex préfrontal latéral permettant un contrôle exécutif complexe unifié. La figure 22 représente les différents niveaux du contrôle exécutif fractionné ainsi que la localisation de leur traitement. Dans cette hiérarchisation, plus une information est temporellement éloignée plus elle est encodée antérieurement. Ainsi, la partie la plus rostrale va intégrer et maintenir en mémoire les informations nécessaires au *Branching control* c'est-à-dire toutes les informations portant sur les règles et associations apprises nécessaires à la réalisation de tâches multiples. Cette région va influencer la suivante traitant du contrôle

épisode, cette étape sert à intégrer les nouvelles règles en cours, puis ces informations seront envoyées au CPFdl postérieur qui est le lieu d'intégration du contrôle contextuel. Enfin, cette cascade aboutit au niveau du cortex prémoteur qui intègre les informations sensorielles plus toutes les précédentes pour décider de l'action à effectuer (Koechlin and Summerfield, 2007).

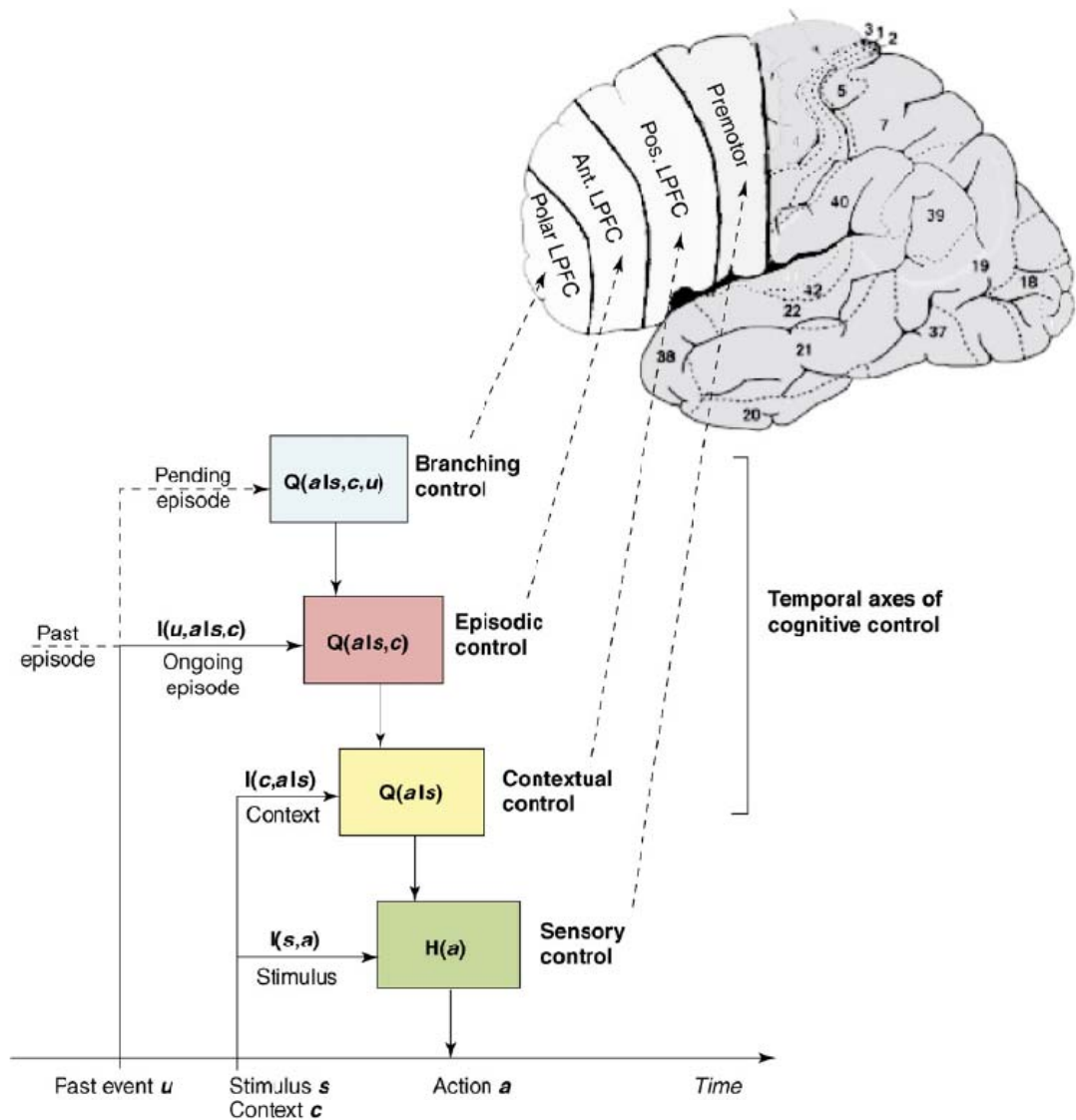


Figure 22 (Koechlin and Summerfield, 2007). Modèle du contrôle cognitif en cascade. Dans cette hiérarchisation, plus une information est temporellement éloignée plus elle est encodée antérieurement. Voir le texte pour les détails.

## 4. Interactions avec les neurotransmetteurs

### a) Interactions avec le système dopaminergique

Le CCA est la cible privilégiée des projections dopaminergiques (Williams and Goldman-Rakic, 1998). De plus, comme nous l'avons vu dans la partie I.C.2.b, une des hypothèses actuelles est que les signaux d'évaluation émis par le CCA seraient une conséquence due à un changement d'activité de neurones dopaminergiques (DA) provenant du mésencéphale. Ces neurones innervent largement le CCA qui est l'une des cibles corticales principales du système dopaminergique mésocortical. Cette théorie décrite par Holroyd et Coles repose sur le fait que lors de l'obtention d'une récompense attendue, l'activité des neurones dopaminergiques corrélée avec l'erreur de prédiction est reflétée au niveau du CCA.

### b) Interactions avec le système noradrénergique

Le LC est un noyau source d'un système neuromodulateur projetant largement sur l'ensemble du cerveau (voir figure 23), évitant seulement l'hypothalamus et le caudate – putamen (Aston-Jones and Cohen, 2005).

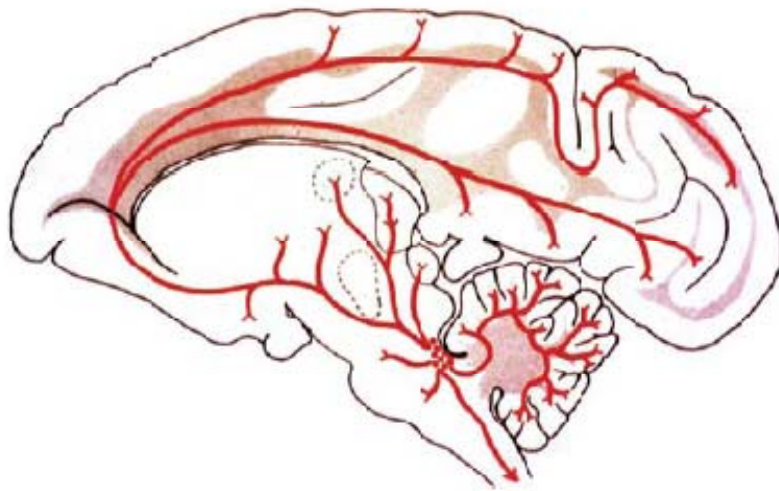


Figure 23 (Aston-Jones and Cohen, 2005). Schéma des projections noradrénergiques du LC. Vue sagittale d'un cerveau de singe montrant des neurones du LC situés dans le pons avec des projections efférentes à travers le système nerveux central. Notez que seulement quelques aires ne reçoivent pas d'innervation du LC (i.e., hypothalamus et caudate-putamen).

Certaines théories suggèrent que ce système a des effets primaires sur les processus sensoriels et par là régulerait l'attention (Berridge and Waterhouse, 2003). Des travaux ont montré que les neurones du LC étaient particulièrement sensibles à la détection de la saillance des stimuli, et sont actifs lorsqu'un changement comportemental doit avoir lieu (Sara, 2009). Les

neurones du locus coeruleus auraient deux modes d'activité, phasique et tonique. L'activation phasique est provoquée par les processus de décision liés à la tâche, on pense qu'il facilite le comportement subséquent et aide à optimiser les performances de la tâche (exploration), filtrant les réponses aux stimuli non pertinents. Le système doit être sensible aux évaluations de l'*utilité* de la tâche en cours (coûts et bénéfices associés aux performances) issues des afférences frontales (Aston-Jones and Cohen, 2005). Quand l'utilité baisse, le LC présente une activation tonique, associée avec un désengagement de la tâche courante et la recherche de comportement alternatif (exploitation). Le LC chez le singe reçoit des afférences directes du CCA et du COF qui pourraient transmettre l'utilité de la tâche. Aston-Jones et Cohen suggèrent que ces aires frontales produisent les patrons d'activité du LC décrits pour optimiser l'utilité à court et long termes (Aston-Jones and Cohen, 2005).

### c) **Liens avec le système sérotoninergique**

Un dérèglement de l'innervation sérotoninergique du CPF semble amener à des persévérations d'erreurs, cet effet passant principalement par un impact de cette déplétion sur le COF (Robbins, 2005). La dynamique de transmission sérotoninergique semble être opposée à celle de la dopamine dans un contexte d'apprentissage par renforcement suivant le modèle d'apprentissage par différence temporelle. L'hypothèse émerge alors que les erreurs de prédiction négatives pourraient être produites par les cellules sérotoninergiques (Daw et al., 2002).

En résumé, une revue datée de 2009 par Robbins et Arnsten expose l'implication de ces neuromodulateurs dans les fonctions exécutives (Robbins and Arnsten, 2009). Elle restitue les différentes influences des systèmes monoaminergiques sur la réalisation de différentes tâches comportementale supportées par le CPF (Figure 24 a) et en donne une interprétation (Figure 24, b). Un dérèglement des influences monoaminergiques, comme lors d'une élévation de leur taux en cas de stress, altèrent ces fonctions.



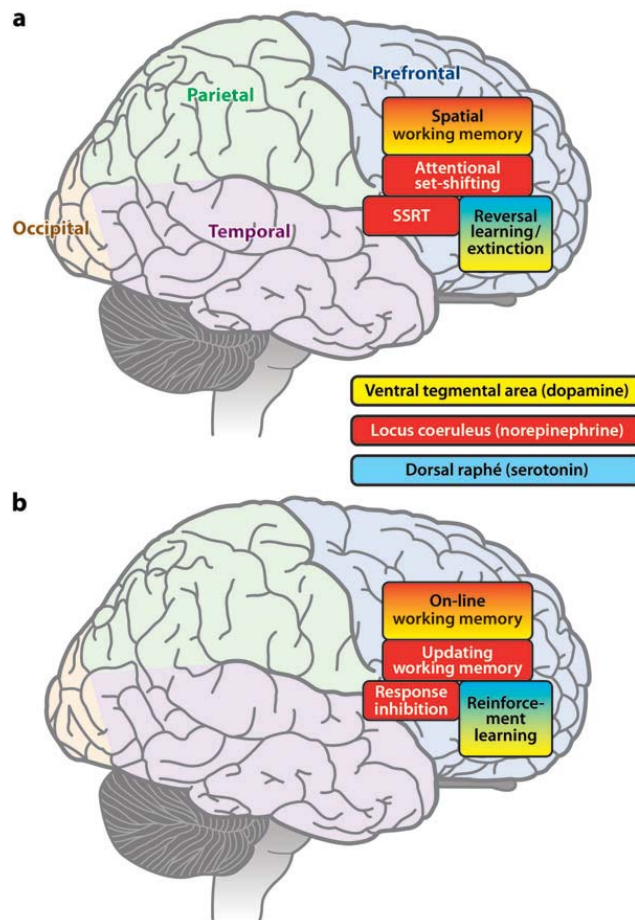


Figure 24 (Robbins and Arnsten, 2009). A. Représentation schématique des différents impacts des systèmes monoaminergiques ascendants sur différentes tâches supportées par différentes régions du CPF. B. Interprétations spéculatives des processus au sein du CPF influencés localement et différemment par les monoamines. DR, dorsal raphé 5-HT system; LC, coeruleo-cortical NE system; SSRT, stop-signal reaction time task; VTA, mésocortical DA system.

## 5. Interactions du CCA et CPFL dans la boucle de contrôle cognitif

Nous venons de voir l'implication du CCA et du CPFL dans le déroulement des processus de prise de décision. Leurs rôles spécifiques et interactions au sein de la boucle du contrôle cognitif restent actuellement les sujets de recherches de plus en plus fines.

### a) Connectivité anatomique CCA/CPFL

Des travaux ont été effectués au sein de notre laboratoire par utilisation de traceurs rétrogrades fluorescents dans le CPFL et le CCA. Ils ont mis en évidence des connectivités anatomiques existant entre le CCA et le CPFL (voir figure 25). Le CPFL reçoit de fortes projections du CCA.

## Types et profil de densité de la connectivité entre le CPFI et 24c ant

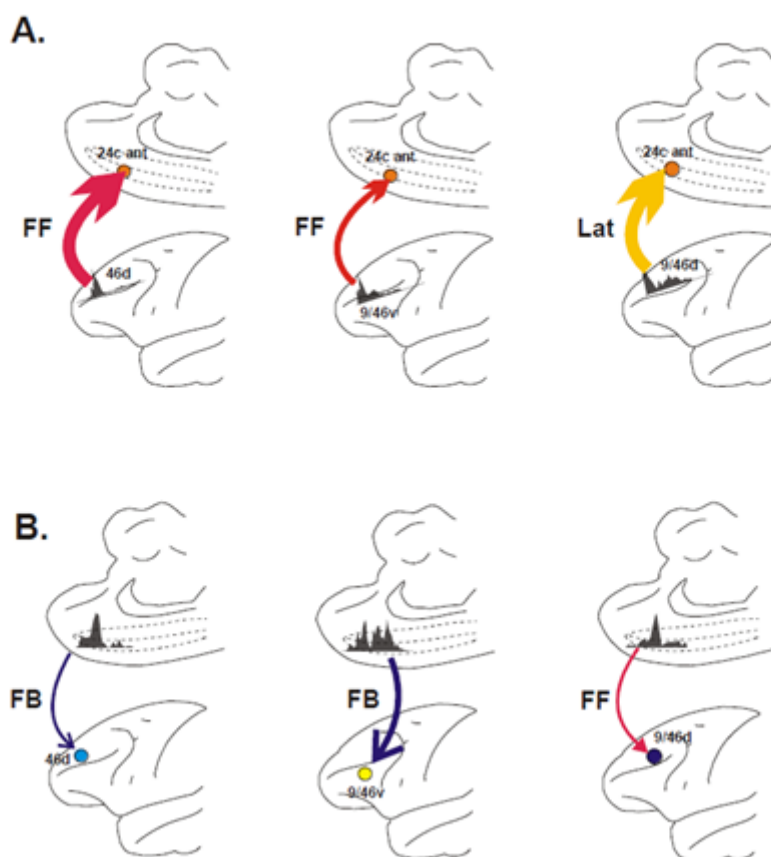


Figure 25 Typologie et profil de densité de la connectivité entre le CPFL et l'aire 24c antérieure. Différents types de connexions sont décrits : FF : Feedforward ; FB : Feedback ; Lat : Latérale. A) Nous avons placé les profils de densité sur une zone qui représente l'étendue corticale des trois aires du CPFI, de façon de pouvoir examiner la distribution du marquage dans chaque aire afférente. La couleur de flèches indiquent le type de connexion (rouge : FF ; jaune : Lat ; bleu : FB) et la largeur la force de projection (FLNe). B) Types de connexions et profils de densité du marquage dans 24c après les injections dans 9/46d, 9/46v et 46d. (Quilodran, 2009).

### b) Connectivité fonctionnelle CCA/CPFdl

Le fait que des liens fonctionnels directs ou indirects existent entre le CCA et le CPFL a déjà été établi notamment par une étude de lésion chez l'Homme (Gehring and Knight, 2000). Dans cette étude, une négativité était visible en potentiels évoqués au niveau des régions frontales médianes chez l'Homme sain lors de la détection des performances, avec une amplitude plus forte lors d'erreurs. Chez les patients lésés au niveau du CPFL, la négativité était toujours présente mais ne discriminait plus erreurs et essais corrects, cette anomalie étant associée à des difficultés à corriger les erreurs. Par une approche plus locale, Tsujimoto et collaborateurs ont montré avec enregistrements électrophysiologiques chez le

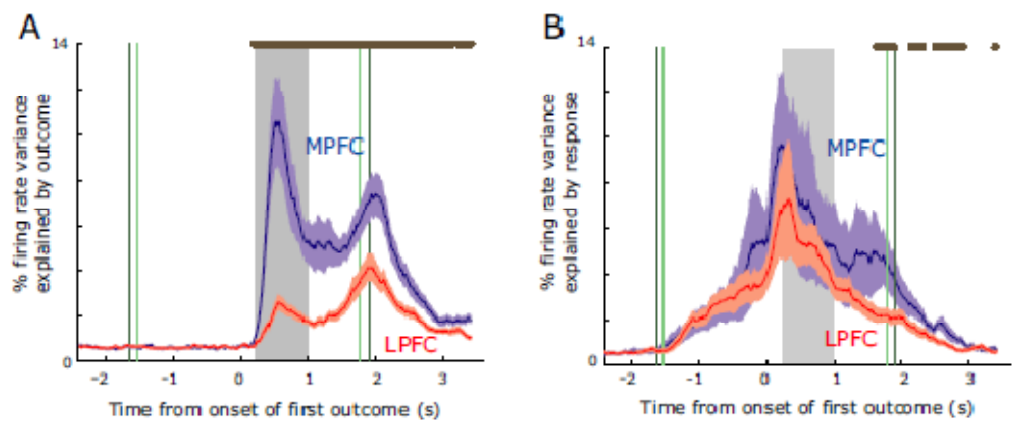
singe en comportement qu'une synchronisation des LFP existait entre les aires 9 et 32, homologues de sous régions du CPFL et du CCA chez l'Homme, pendant différentes tâches cognitives (Tsujimoto et al., 2006, Tsujimoto et al., 2010). Des résultats apparentés ont été trouvés en EEG chez l'Homme avec l'utilisation de la tâche Eriksen-Flanker où le but est de discriminer une lettre centrale parmi des lettres identiques ou interférentes (Cavanagh et al., 2009). Cette étude a montré une activité oscillatoire dans la bande de fréquences thêta (4-8 Hz) au niveau du cortex frontal médian augmentée lors d'erreur et associée à une synchronisation transitoire de cette région avec le CPFL, et suivi d'un ajustement du comportement.

De nombreux travaux ont choisi l'analyse des réponses de ces structures lors de conflit dans le but de parvenir à dissocier les rôles spécifiques du CCA et du CPFL par IRMf chez l'Homme (MacDonald et al., 2000, Milham et al., 2003, Kerns et al., 2004, Siltan et al., 2010). Pour certains auteurs, le CCA et le CPFL seraient plutôt impliqués respectivement dans la détection et la gestion d'évènements incongruents et dans l'augmentation du contrôle cognitif afin d'y faire face (MacDonald et al., 2000, Kerns et al., 2004, Kouneiher et al., 2009). Cette attribution des rôles est appuyée notamment par la mise en évidence de corrélation du niveau d'activité soutenue du CPFL avec le niveau de contrôle requis, alors que l'activité du CCA est elle plus phasique, transitoire et liée à la réponse (Milham et al., 2003). Des travaux menés par Badre et Wagner en 2004 sur l'étude de situations conflictuelles lors d'une tâche de mémoire de travail verbale suggèrent un rôle prépondérant du CPFL dans la résolution du conflit et du CCA dans la demande de contrôle avec une corrélation d'activité de ces deux régions lors de conflit (Badre and Wagner, 2004).

D'autres études en IRMf menées chez l'Homme mettent en évidence une implication de ces structures lors d'un besoin de prise de décision en attribuant au CCA un rôle plus large que la simple détection des conflits (Hyafil et al., 2009). Cette région semble être requise dès qu'un changement de tâche est nécessaire. Luks et coll., en 2002 montrent par IRMf chez l'Homme avec une tâche de « switch » que le CCA est activé pour les changements informatifs uniquement alors que le CPFL est activé en permanence. Ceci suggère un rôle du CCA dans l'allocation de l'attention en fonction du niveau de conflit et un rôle du CPFL dans le maintien en mémoire de travail des buts cognitifs et l'allocation d'attention aux systèmes appropriés pour atteindre ces buts (Luks et al., 2002). Une autre approche pour étudier ces fonctions est l'utilisation de tâches de répression d'un comportement intuitif spontané comme

dans les tâches de go/no-go (Fassbender et al., 2009) ou de pro-saccades anti-saccades (Johnston et al., 2007).

Les hypothèses actuelles, même si plusieurs modèles restent possibles, semblent aller dans le sens de rôles complémentaires du CCA et du CPFL dans les processus d'adaptation du comportement. Je m'appuie ici notamment sur la théorie de la boucle du contrôle cognitif qui suggère un rôle du CCA dans la détection et l'évaluation des réponses comportementales, alors que le CPFL, serait lui, plutôt impliqué dans la planification de l'action à venir amenant à une adaptation comportementale. Luk et Wallis en 2009 montrent l'activation différentielle du CCA et du CPFL dans l'encodage de la récompense. Le CCA est la structure importante



**Figure 26 (Luk and Wallis, 2009) A. Sélectivité du CPFM et CPFL à la première récompense. B. Sélectivité à la première réponse. Le CPFM va encoder la réponse et la récompense alors que le CPFL ne va encoder que la réponse.**

dans ce processus, elle encode la récompense et la réponse là où le CPFL ne code que pour la réponse (voir figure 26)(Luk and Wallis, 2009). Certaines études permettent de mettre en évidence une temporalité des activations soit par enregistrements unitaires chez le primate non-humain (Johnston et al., 2007), soit par étude EEG chez l'Homme (Silton et al., 2010). Elles soulignent une activation ou une sélectivité liée à la tâche du CCA précoce par rapport au CPFL (Johnston et al., 2007), congruente avec le modèle de la boucle de contrôle cognitif (voir partie I.B). Silton et collaborateurs en 2010 présentent des résultats similaires chez l'Homme en laissant ouvert à la discussion une activation précoce et phasique du CCA précédant une activation du CPFdl qui elle est corrélée aux performances.

Plusieurs modèles ont été établis pour expliquer le fonctionnement de la boucle du contrôle cognitif, j'en citerais trois principaux. Le modèle du « global workspace » décrit par Dehaene et coll. en 1998, explique comment une reprise de contrôle à lieu dans les situations où la

routine est interrompue, erreurs ou changement d'environnement. Ce modèle est composé de plusieurs modules spécialisés (voir figure 27). Le postulat est que le CCA et le CPFdl étant donné les fonctions qui leurs sont attribuées, sont parfaitement appropriés pour accomplir une telle tâche (Dehaene et al., 1998). Leur hypothèse est renforcée par le fait que des connexions fortes existent entre les deux régions.

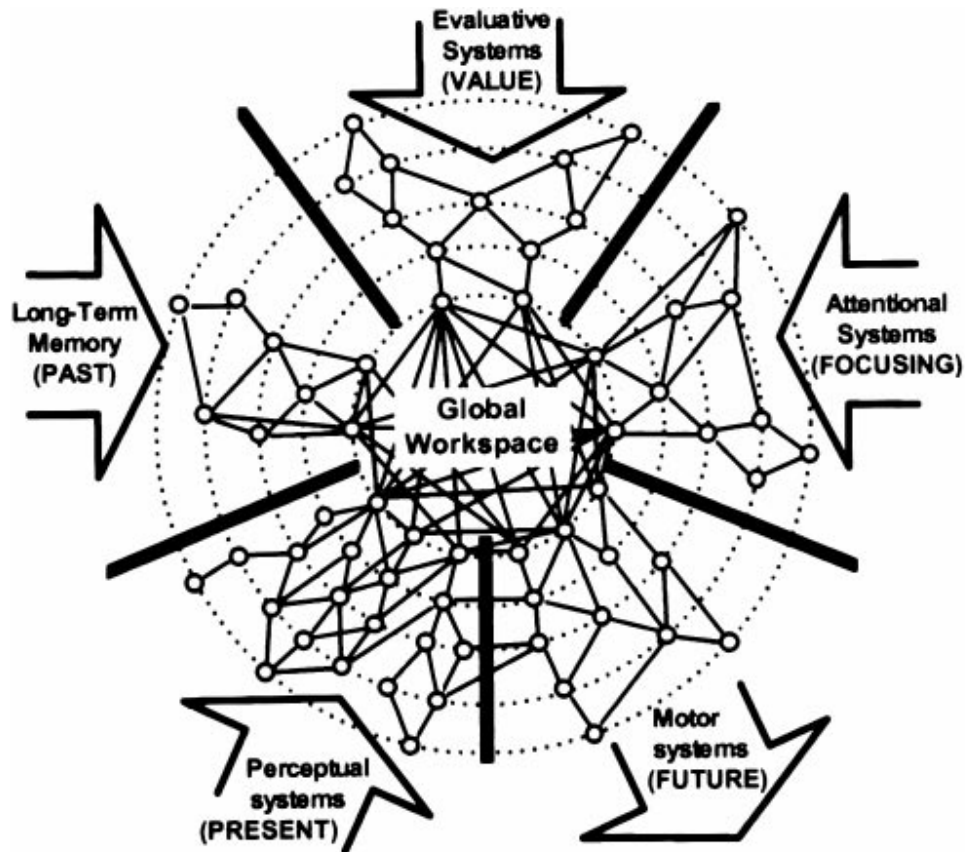


Figure 27 Dehaene et al., 1998. Schématisation du modèle « global workspace » composé de plusieurs modules spécialisés.

Kouneiher et coll. en 2009 expliquent que le CPFM régule le taux de contrôle cognitif du CPFL nécessaire en fonction de la motivation basée sur le calcul du coût-bénéfice des actions (voir figure 28) (Kouneiher et al., 2009).

Cohen et coll. décrivent un système autorégulé répondant à la demande de contrôle sensible aux valeurs d'exploration versus d'exploitation (Cohen et al., 2004). Dans ce modèle, le CCA détecte les conséquences des actes et leur attribue une valeur. Ces informations vont moduler le taux de contrôle cognitif au niveau du CPF via le LC. Le contrôle cognitif augmenté va permettre d'agir en aval sur les aires associatives afin de modifier de façon appropriée le comportement à adopter si besoin (voir figure 29).

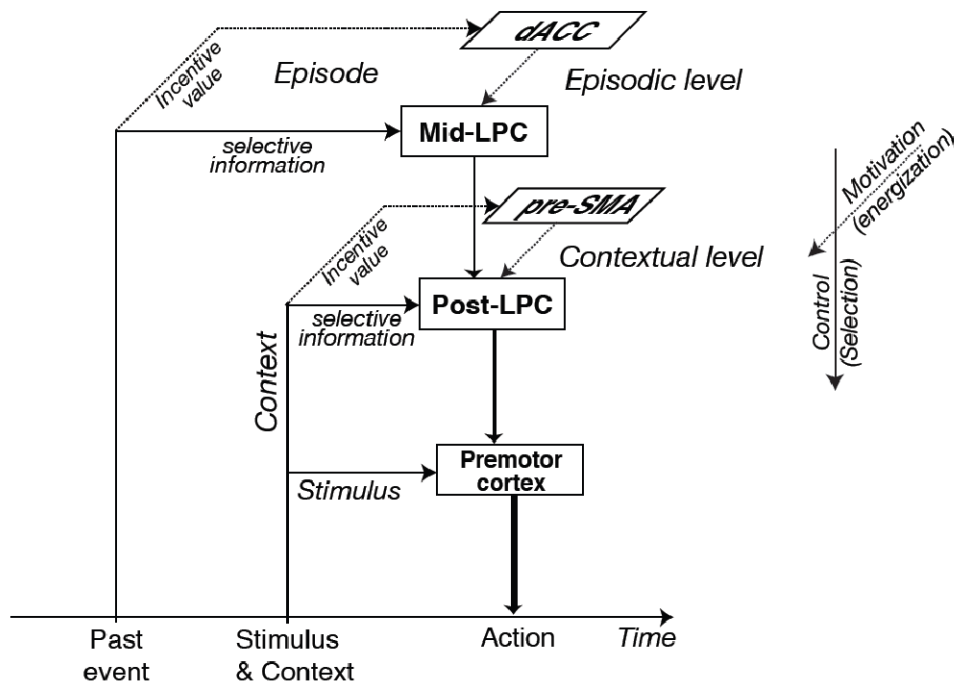


Figure 28 (Kouneiher et al., 2009). Modèle combinant motivation et processus de contrôle sous-jacents aux fonctions préfrontales. Le modèle élargit le modèle initial de cascade du contrôle cognitif dans le CPFL aux processus motivationnels du CPF. Le label “mid-LPC” remplace l’original “anterior LPC” mais fait référence au même secteur préfrontal. Notez que le modèle ne décrit que les processus de sélection contingents aux événements extérieurs et non sur ceux basés sur des valeurs de récompenses relatives intrinsèques de sets d’action.

## Neural System for Adaptive Regulation of Control

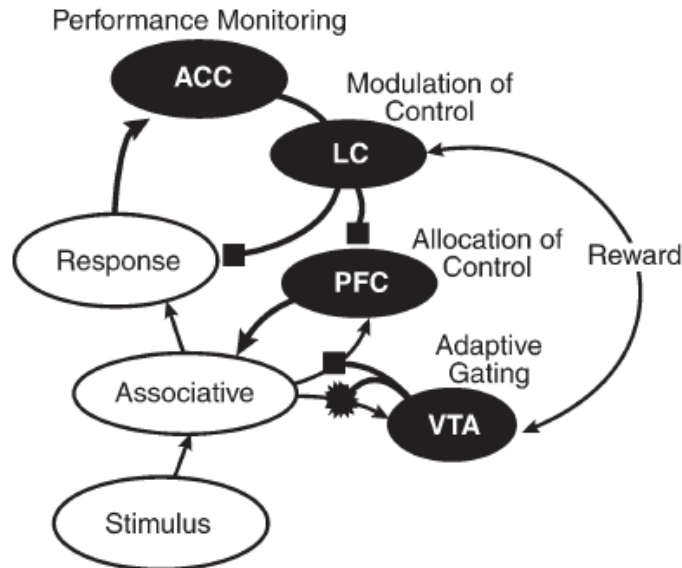


Figure 29 (Cohen et al., 2004). Système neuronal intégré pour la régulation adaptative du contrôle. Modèle avec système de « gating » adaptatif (VTA). L'activité de la VTA régule les inputs de la couche associative en direction du CPF, en renforçant en même temps les connexions de la couche associative sur le LC en retour pour les indices prédisant de la récompense suivant l'algorithme d'apprentissage par différence temporelle.

Aux vues des résultats actuels, et dans la lignée des modèles décrits ci-dessus, nous avons choisi de tester les activités du CCA et du CPFL au sein de la boucle de contrôle cognitif en utilisant une tâche de résolution de problème. L'hypothèse est que le CCA est impliqué dans l'évaluation des performances, que ces informations sont transmises au CPFL lieu d'intégration des règles et planification d'actions dirigées vers un but. Les signaux d'évaluation vont alors réguler le niveau de contrôle requis au sein du CPFL et par là amener à la sélection d'actions appropriées pour une adaptation pertinente des comportements. J'ai consacré une large partie de mes travaux à étudier les interactions existant entre ces deux structures pour mettre en évidence les liens fonctionnels les unissant lorsque l'adaptation des comportements est requise et apporter de nouvelles données sur les mécanismes sous-jacents. Pour cela, mon approche a consisté en l'étude des relations fréquentielles liant ces acteurs à partir de données électrophysiologiques d'enregistrements unitaires et de LFP simultanément acquis dans le CCA et le CPFL de singes en comportement. Afin de mieux comprendre l'importance de l'utilisation de tels signaux dans le fonctionnement d'un réseau, la deuxième

partie de ma thèse aura pour but de donner une vision globale des phénomènes oscillatoires cérébraux et de leur pertinence comme vecteurs d'information.

## **II. Propriétés oscillatoires du cerveau : fonctionnement en réseaux et filtrage d'information**

### **A. Propriétés oscillatoires du cerveau**

#### **1. Propriétés oscillatoires intrinsèques des neurones**

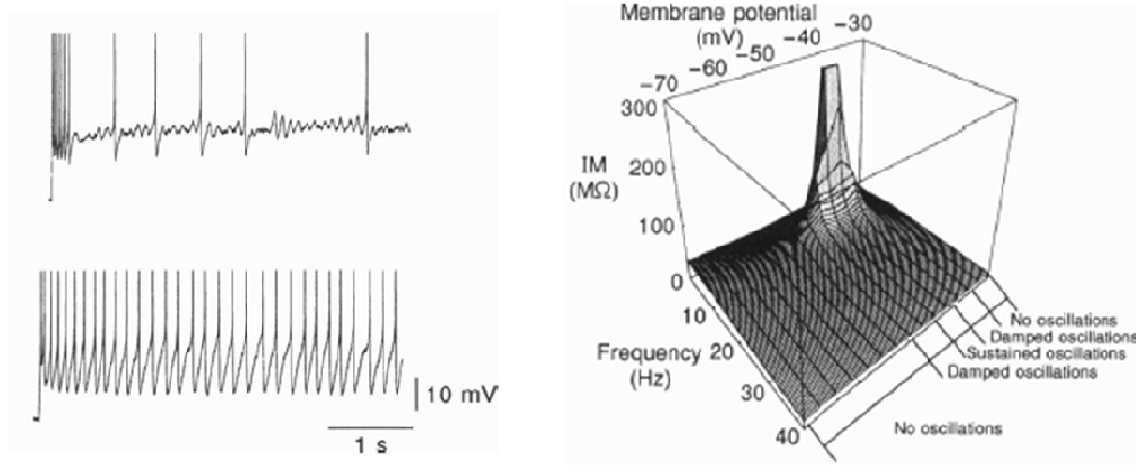
Les propriétés oscillatoires intrinsèques des neurones ont pu être étudiées grâce à des enregistrements sur tranche de cerveau et technique de patch-clamp. A un type de neurone donné correspond une capacitance et une résistance membranaire agissant comme un filtre passe-bas. Ceci induit le fait qu'un neurone va répondre moins sensiblement aux hautes fréquences qu'aux basses fréquences. Les canaux membranaires voltage-dépendants présents lui confèrent par ailleurs la possibilité de filtrer les hautes fréquences en agissant comme un filtre passe-haut. Un bon équilibre entre ces deux composantes neuronales majeures permet à un type de cellules donné de se comporter en résonateur biologique et de répondre à un large spectre de fréquences tout en ayant ses fréquences de réponses caractéristiques (Hutcheon and Yarom, 2000, Buzsaki, 2006). La composition en canaux, changeant d'une population neuronale à l'autre, permet la création d'un réseau dynamique. Par exemple, les interneurones gabaergiques vont être sensibles aux hautes fréquences gamma alors que les cellules pyramidales préféreront les fréquences plus basses. Les canaux potassiques sont particulièrement importants car ils permettent de fixer les limites du seuil d'excitabilité neuronale en contrôlant le temps inter-spikes (D'Angelo et al., 2001). Ces canaux sont sous l'influence des neuromodulateurs, ce qui permet à ces derniers d'impacter sur la fréquence à laquelle le neurone va pouvoir recevoir des informations (Buzsaki, 2006).

Cohen et Miles en 2000, mettent en évidence que les neurones de l'hippocampe, lorsqu'ils ne dépendent plus d'un réseau, déchargent de façon plus importante et rythmique (Cohen and Miles, 2000). Ceci souligne non seulement que ces neurones déchargent spontanément de façon rythmique mais également l'importance de l'inhibition en complément



de l'excitation dans les dynamiques de réseaux de neurones. Harris et coll., en 2003 mettent en évidence deux populations de neurones dans le cortex sensorimoteur de rat, dont l'une décharge de façon rythmique. Les neurones composant cette population déchargent toujours avec une rythmicité entre 7 et 13Hz mais leurs activités ne sont pas synchronisés lorsqu'ils ne reçoivent plus les informations du réseau (Harris et al., 2003).

Chaque neurone possède une fréquence de résonance, lui permettant de discriminer les informations entrantes en fonction de leurs fréquences. Le neurone répondra d'autant plus fortement à une entrée qu'elle est proche de sa fréquence de résonance (voir figure 30) (Gutfreund et al., 1995, Hutcheon and Yarom, 2000, Buzsaki, 2006). Les fréquences de résonance inhérentes à plusieurs populations de cellules au sein du système nerveux central ont été décrites (Lampl and Yarom, 1997, Leung and Yu, 1998). La résonance d'un neurone et le phénomène d'oscillation sont deux choses distinctes et pouvant être indépendantes. Un exemple en dehors de l'espace cérébral illustrant pour moi cette dissociation entre fréquence de résonance intrinsèque et induction d'oscillation est l'accord d'un instrument avec un piano par utilisation des propriétés de résonance des cordes. En effet, si vous jouez une note avec n'importe quel instrument au dessus des cordes d'un piano à queue silencieux, cette note si elle est juste fera osciller à sa fréquence et sonner la corde du piano correspondant à la même note et à ses harmoniques. La corde est passée d'un état passif avec sa fréquence de résonance intrinsèque à un état actif de comportement oscillatoire induit par stimulation externe de sa fréquence de prédilection.



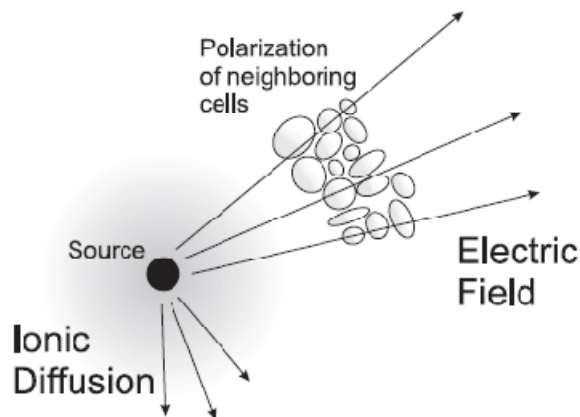
**Figure 30 (Gutfreund et al., 1995) A gauche, un neurone oscillant (en haut) et un neurone non oscillant (en bas) issus du cortex préfrontal de cochon d'Inde. A droite, paramètres d'excitabilité d'un neurone en fonction de la fréquence du courant entrant.**

## 2. Potentiels de champs locaux : origines physiologiques et caractéristiques principales

### a) Origines physiologiques

Les oscillations cérébrales ont été mises en évidence pour la première fois par Berger en 1929 par électroencéphalographie (EEG). Il montre qu'une rythmicité cérébrale dans l'alpha (10Hz) est visible chez le sujet au repos les yeux fermés. Depuis d'autres techniques permettent l'observation de tels phénomènes, telles que la magnétoencéphalographie (MEG) ou encore les enregistrements intracérébraux par électrodes invasives. Cette dernière technique que nous utilisons, permet d'observer des potentiels de champs locaux ou LFP.

Les LFP sont des phénomènes oscillatoires présents au niveau cortical. Ces potentiels



**Figure 31 (Bedard and Destexhe, 2009)** Une source de courant produit un champ électrique qui polarise les membranes chargées à proximité. Le flux d'ions membranaires de la source induit également une diffusion ionique pour rééquilibrer les concentrations. Cette diffusion va induire des courants dans l'espace extracellulaire.

émergent de la somme des courants synaptiques membranaires entrants et sortants. Les oscillations proviennent de l'interface dynamique entre les propriétés intrinsèques des cellules et des circuits. Les décharges des neurones principaux suivent souvent la loi de Poisson alors que leur comportement en assemblée est dirigé par des propriétés oscillatoires. Les réseaux horloges d'interneurones inhibiteurs se sont développés dans les cerveaux complexes pour grouper les principales cellules en coalitions temporelles (Buzsaki, 2006). La figure 31 illustre des phénomènes principaux impliqués dans la génération des LFP. Bedard et Destexhe en 2009 propose un modèle de diffusion-polarisation pour expliquer la genèse des LFP en unifiant deux modèles issus de leurs précédents travaux. Cette hypothèse prend en compte la diffusion ionique et la polarisation électrique, ainsi que leurs influences à un niveau micro et

macroscopique dans la génération des LFP (Bedard and Destexhe, 2009). Elle reste cependant à tester en milieu physiologique.

## **b) Caractéristiques principales**

L'activité LFP à un instant  $t$  peut être caractérisée par sa fréquence ou période ( $1/\text{fréquence}$ ), sa puissance ( $\mu\text{V}^2$ , carré de l'amplitude de l'oscillation) et sa phase. Différentes bandes de fréquences composant les LFP ont été catégorisées en sous-groupes en fonction de leurs liens avec certains comportements. Il faut cependant garder à l'esprit que les fréquences forment un continuum et ne sont pas si clairement fonctionnellement séparées. Il est d'ailleurs à noter que les classifications divergent d'un auteur à l'autre et d'une étude expérimentale à l'autre et qu'un même terme de classification comme beta par exemple peut être attribué à des bandes de fréquences différentes.

## **3. Vue globale de la classification des différentes bandes de fréquences et caractéristiques principales**

Les LFP sont composés par différentes fréquences dont les activités peuvent être corrélées ou varier de façons indépendantes. Certaines caractéristiques, tout comme certains rôles, ont été décrits ces dernières années, suggérant des implications fonctionnelles par bande de fréquences. Je donnerai ici une proposition de classification des fréquences tout en gardant à l'esprit qu'elle n'est pas figée et dépend des auteurs et des expériences réalisées. Ensuite je continuerai sur un bref aperçu des origines et/ou fonctions attribuées aux différentes classes sans faire une revue exhaustive de la littérature actuelle. Je me base ici sur deux exemples de classification, respectivement issus de la revue de Buzsaki et Draguhn chez le rat 2004 avec ajout, quand il y a divergence, de celle réalisée en 2008 par Sauseng et Klimesch (figure 32) (Buzsaki and Draguhn, 2004, Sauseng and Klimesch, 2008).

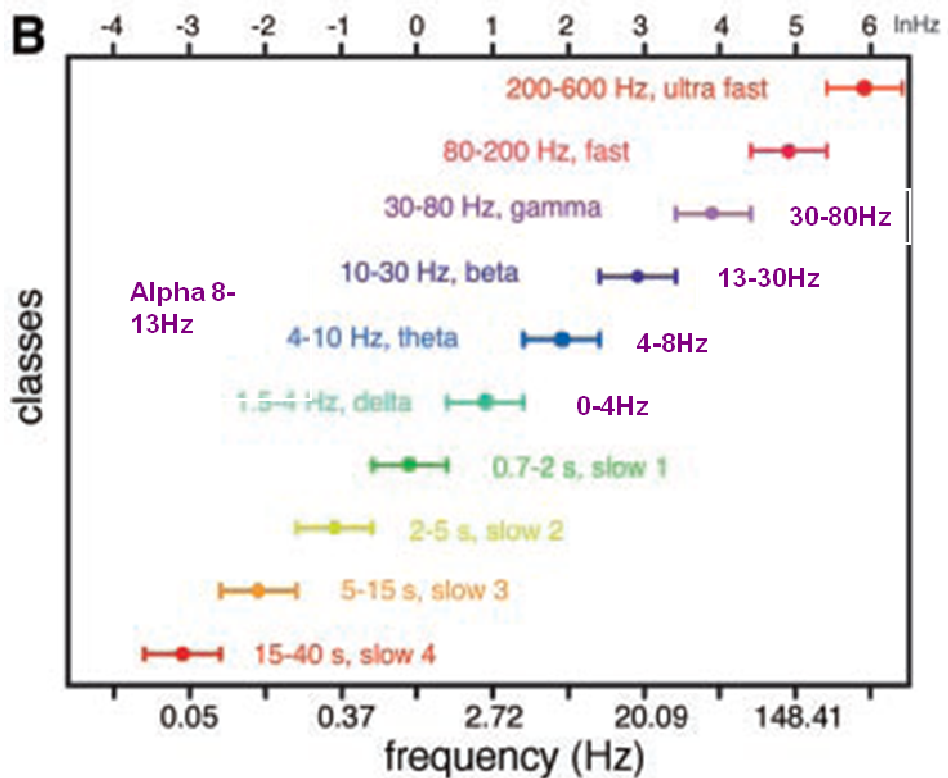


Figure 32 Schéma illustrant une revue de la classification des différentes fréquences composant les LFP d'après Buzsaki et Draguhn en 2004 et Sausensg et Klimesch en 2008 ajouté en violet lorsqu'il y a divergence.

Après une description succincte des différentes bandes de fréquence, je reviendrai dans la troisième partie sur les rythmes thêta, beta et gamma qui constituent l'objet de mes travaux.

a) **Delta 0-4Hz (resp. 1.5-4Hz)**

Il y a genèse d'oscillations <4Hz par les réseaux néocorticaux et thalamocorticaux. Ces rythmes semblent importants pour l'intégration à large échelle, dans l'attention et le traitement du langage syntaxique (Stériade, 1999). Les oscillations lentes <1Hz constituent une bande de fréquences caractéristique du sommeil à ondes lentes.

b) **Thêta 4-8Hz (resp. 4-10Hz)**

Présent dans le cortex et l'hippocampe, l'hypothèse est qu'il existe un réseau entier de pacemaker thêta entre le septum, l'hypothalamus, l'hippocampe, la formation réticulée et d'autres structures du tronc cérébral. Il semble être généré par le noyau thalamique et les boucles thalamo-corticales, même si d'autres sources ont été détectées au niveau du cortex frontal. Je reviendrai plus précisément sur ce rythme et sur son implication dans les

communications de réseaux à longues distances dans la troisième partie du manuscrit (partie III C.2).

c) **Alpha 8-13Hz (n'existe pas dans la classification de Buzsaki)**

L'alpha semble provenir des interconnexions inhibitrices thalamiques et des boucles de feedback thalamocorticales. L'amplitude de l'alpha semble être liée au niveau d'activité corticale. Un alpha fort est lié à une inhibition ou désactivation corticale et comportementale.

d) **Beta 13-30Hz (resp. 10-30Hz)**

Le bêta a longtemps été associé à l'activité motrice avec une baisse de son activité pendant le mouvement dans les cortex moteurs primaires et un rebond beta de puissance à la fin du mouvement. On pense aujourd'hui que le bêta est également important pendant l'attention ou les fonctions cognitives supérieures comme la mémoire et le liage d'information sur des réseaux distants (Tallon-Baudry et al., 2004). Le beta semble être généré au niveau cortical. Elles sont également anormalement présentes au niveau des ganglions de la base lors de la maladie de Parkinson avec l'hypothèse d'une génération par l'interaction du noyau subthalamique et du globus pallidus pars externa (Holgado et al., 2010) et de la déplétion dopaminergique associée à cette maladie (Mallet et al., 2008).

e) **Gamma 30-80Hz**

Ce rythme a premièrement été mis en relation avec un état actif puis plus tard avec le liage d'information (« binding »), l'attention et la mémoire (Tallon-Baudry, 2009). D'après Stériade en 1999, elles sont également générées au niveau du cortex. Le gamma proviendrait des propriétés intrinsèques des membranes des interneurons ou de circuits néocorticaux excitateurs-inhibiteurs (Steriade, 1999). Gray puis Singer ont tout d'abord mis en évidence du gamma lié à l'attention visuelle. Plus récemment, du gamma chez l'Homme a été mis en évidence pendant l'encodage, le maintien et la récupération de l'information indépendamment de la modalité sensorielle.

## ***B. Pertinence des comportements oscillatoires comme vecteurs du transfert d'information et mécanismes de communication***

Le peu de redondance existant entre les profils d'activités des différentes bandes de fréquences des LFP au cours d'une tâche comportementale (Belitski et al., 2008, Palva et al., 2010) souligne l'intérêt d'une telle variabilité de fréquences dans ces signaux et l'optimisation du coût énergétique. Les oscillations vont permettre d'augmenter le seuil d'excitabilité des neurones de façon périodique et de filtrer ainsi les informations afférentes en fonction de la fenêtre temporelle à laquelle elles arrivent. Ce procédé est bien moins coûteux en énergie que de considérer toutes les informations entrantes. De même, il a été montré que les potentiels post-synaptiques arrivant à une population de cellules au moment de son pic d'excitabilité suivant par exemple le rythme thêta dans l'hippocampe, engendrent alors une potentialisation à long-terme bien plus robuste que si le train de décharge se faisait à un autre moment sur le cycle. La plasticité synaptique est renforcée par la coïncidence des informations d'entrée et du cycle de recevabilité de la population neuronale cible (Buzsaki and Draguhn, 2004). De plus, les assemblées neuronales distantes peuvent communiquer par synchronisation des oscillations de façon stable et durable si la fréquence de ces oscillateurs est commune et ce malgré de faibles connexions synaptiques.

Les différentes composantes oscillatoires des LFP ont des activités indépendantes ou fonctionnellement corrélées. Voyons tout d'abord ce qui est informatif dans l'activité d'une fréquence. Nous venons de le voir, l'activité d'une composante LFP à un instant  $t$  peut être caractérisée par sa fréquence, sa puissance et sa phase. Nous pouvons voir varier l'un ou plusieurs de ces trois paramètres avec un comportement (figure 33). Les fréquences peuvent présenter des activités corrélées, entre mêmes fréquences ou entre fréquences différentes, localement ou entre sites distants. Je présente ici les différents cas de figures dans lesquels nous pouvons observer des corrélations d'activités car même si je n'utilise pas dans mes travaux tous les liens existants, ces relations inter fréquences (fig. 34, 37, 38 et 41) m'ont guidé dans mes recherches sur les relations fonctionnelles entre le CCA et le CPFdl.

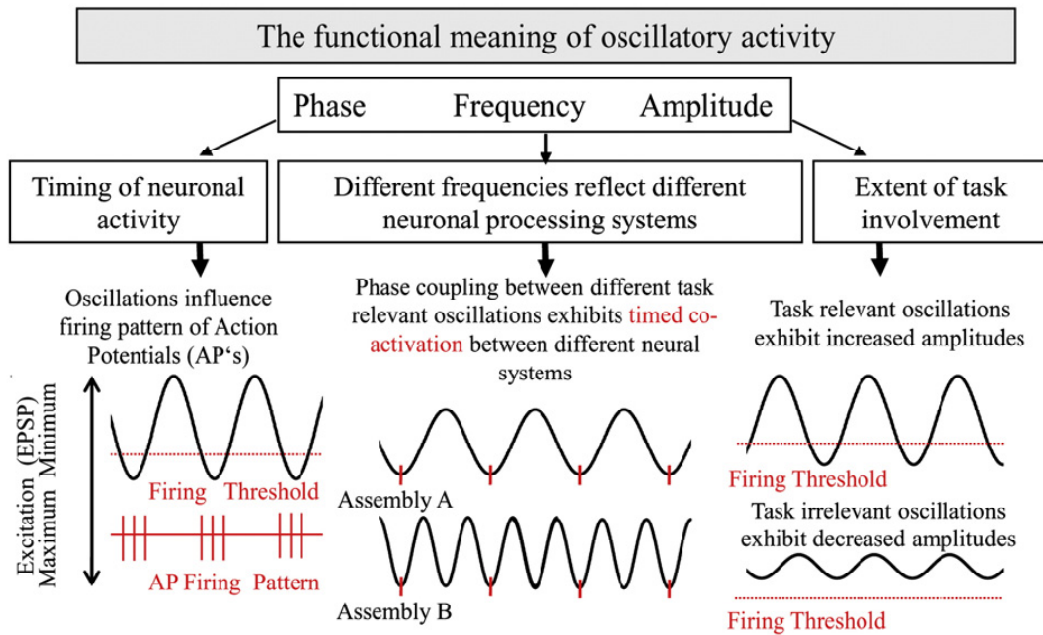


Figure 33 (Klimesch et al., 2008). Hypothèses basiques sur le sens des oscillations cérébrales avec un rôle important de la phase dans l'organisation temporelle de la décharge neuronale et de la communication entre fréquences et un rôle important de l'amplitude avec la demande de la tâche.

## 1. Interactions de puissances : corrélations amplitude/amplitude

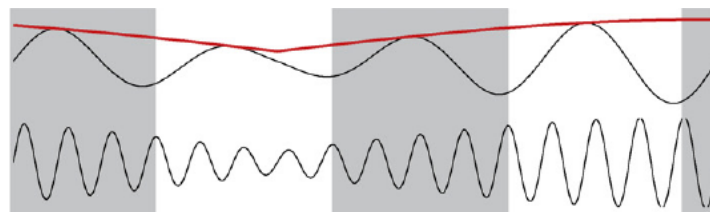
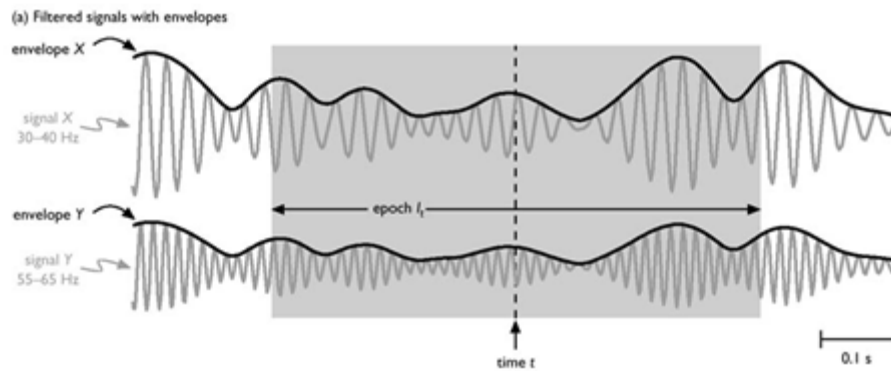


Figure 34 (Jensen and Colgin, 2007). Schéma exemple d'une interaction entre amplitude de fréquences différentes. Les amplitudes des fréquences covarient.

L'augmentation d'amplitude peut être due à une augmentation de la synchronie locale ou à une augmentation globale de l'activité neuronale. Les variations de puissance dans les différentes bandes de fréquences ont été mises en relation avec des modifications d'activité de la région d'où elles proviennent. En fonction des fréquences, le passage à un état actif de la région va être associé à une augmentation ou à une diminution de la puissance. On peut observer une augmentation des hautes fréquences avec simultanément une baisse de la puissance des basses fréquences (Aoki et al., 1999). L'étude des corrélations d'amplitudes inter-régions va donc renseigner sur les liens fonctionnels unissant deux aires distantes. Même si cette approche, seule, ne permet pas de déterminer si un lien causal direct existe entre deux

cibles cérébrales, il permet de mettre en évidence des réseaux d'acteurs au sein d'un même processus cognitif. Plusieurs méthodes ont été développées pour mettre en évidence les corrélations potentielles, la figure 35 constitue une illustration de la méthode utilisant la corrélation d'enveloppes d'amplitude (Bruns et al., 2000). Cette mesure consiste en l'extraction des profils dynamiques des puissances de la fréquence étudiée sur deux signaux suivie d'un calcul de leurs co-variations au cours du temps.



**Figure 35 (Bruns et al., 2000). Illustration de l'extraction des enveloppes d'amplitudes de deux fréquences différentes utilisées pour l'étude de leur corrélation.**

Les variations d'amplitude liées à un comportement peuvent varier d'une région à l'autre, en fonction notamment de la taille du réseau impliqué. Afin de détecter les variations existant entre les puissances de fréquences différentes, Schanze et Eckhorn en 1997 décrivent une méthode appelée « bipower spectrum » qui permet de telles comparaisons (figure 36)(Schanze and Eckhorn, 1997). Elle permet de détecter des interactions non-linéaires amenant à l'émergence d'une fréquence par somme de deux autres fréquences en interaction.



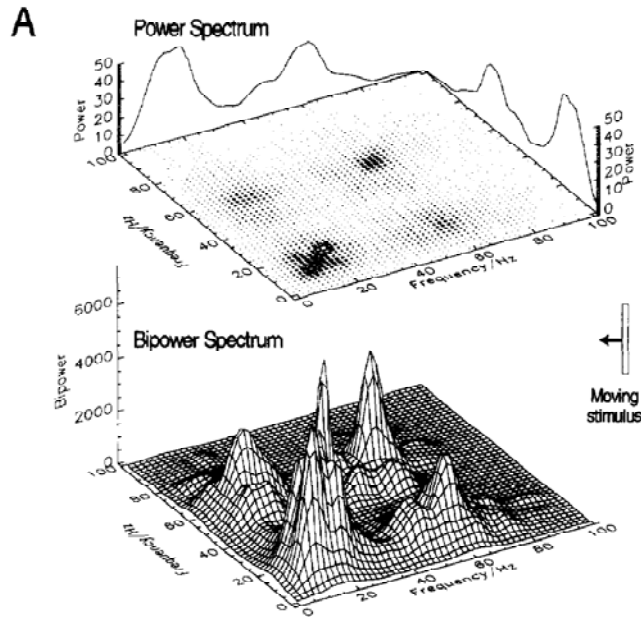


Figure 36 (Schanze and Eckhorn, 1997). Illustration de résultats pouvant être obtenus par l'utilisation de la méthode « bipower spectrum ». Ici les résultats proviennent d'enregistrement de LFP dans V1 chez le singe, stimulée par une barre mobile. Le « power spectrum » représente les fréquences présentes alors que le « bipower spectrum » rapporte l'importance de leur cooccurrence.

## 2. Interactions amplitude/phase

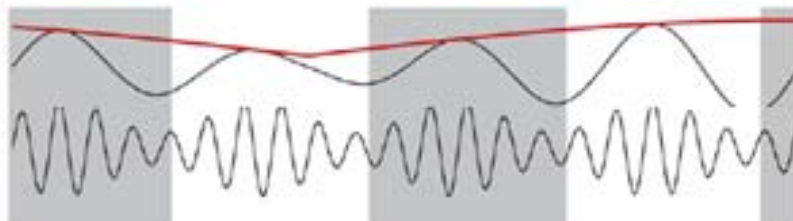


Figure 37 (Jensen and Colgin, 2007). Schéma de la modulation de l'amplitude d'une fréquence (en bas) par la phase d'une autre fréquence plus lente (haut). L'amplitude de la fréquence la plus rapide augmente avec le cycle de la basse fréquence pour atteindre son maximum au pic de l'oscillation.

Les oscillations hautes fréquences peuvent se « nicher » sur les fréquences plus basses. Il existe ainsi dans la littérature des cas de modulation de la puissance de hautes fréquences par la phase d'une fréquence plus lente (Jensen and Colgin, 2007). J'aborderai plus en détails les résultats expérimentaux qui illustrent ce type d'interaction dans la partie III.C.3.

### 3. Interactions phase/phase

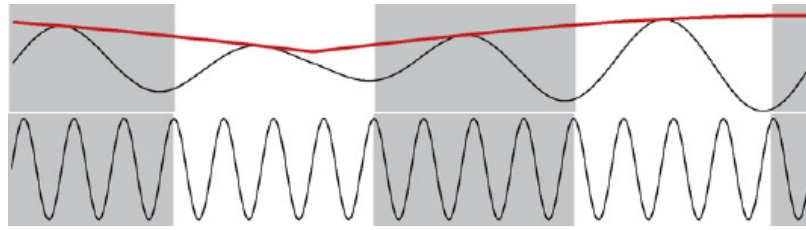
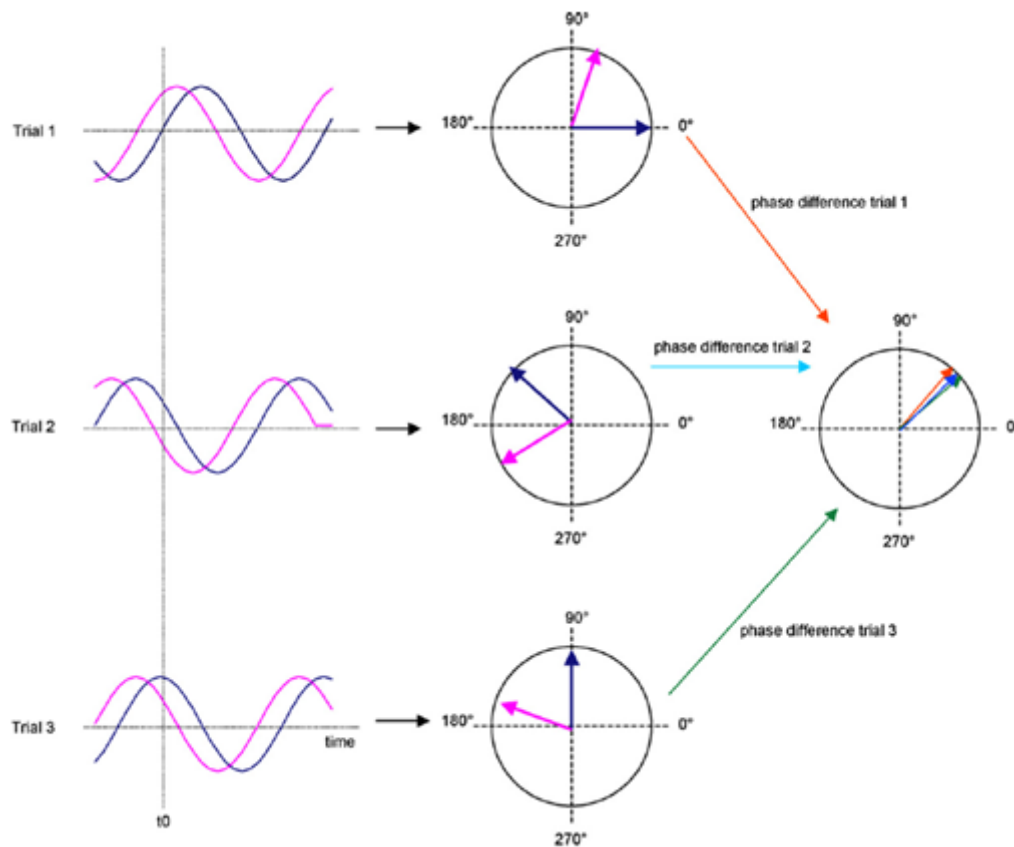


Figure 38 (Jensen and Colgin, 2007). Schéma de la synchronisation de deux fréquences différentes. Les deux fréquences présentent une synchronisation car le décalage de phase les séparant est constant dans le temps.

Un autre moyen de communication assez intuitif entre fréquences est la synchronisation. Le décalage de phases entre même fréquences ou entre fréquences harmoniques lorsqu'il est constant, résulte en une synchronisation de ces fréquences (voir figure 39). Deux signaux sont synchronisés si leurs rythmes coïncident. Dans l'étude d'interactions concernant uniquement les informations portées par les phases, les informations portant sur l'amplitude sont éliminées du calcul de synchronisation. Les variations d'amplitudes ne seront pas considérées. La synchronisation est également définie comme étant une fenêtre temporelle pendant laquelle il reste une trace d'un événement passé influençant la réponse de l'événement suivant. La synchronisation d'assemblée peut venir d'une forte entrée commune irrégulière mais le mécanisme le plus efficace est la synchronisation basée sur l'oscillation (Buzsaki and Draguhn, 2004). L'influence mutuelle de groupes de neurones dépend de la relation de phase existant entre les rythmes de ces différents groupes neuronaux. Le patron de synchronisation détermine de façon flexible le patron d'interactions neuronales. Il a été montré que le timing précis des activations pré et post-synaptique amène à des changements à long terme de la force synaptique et que la synchronisation dans le gamma des entrées augmente directement leur efficacité. La synchronisation dans le gamma amène une inhibition rythmique d'un réseau local, les périodes entre les inhibitions permettent l'interaction de deux groupes de neurones. Ils vont ainsi s'influencer d'autant plus que leurs fenêtres d'excitabilité sont ouvertes en même temps et que les oscillations de ces groupes sont synchronisées entre groupes (Womelsdorf et al., 2007).

On peut observer des synchronisations entre fréquences dont le rapport est un nombre entier. Certains modèles montrent qu'il est possible d'obtenir des synchronisations entre deux fréquences avec un rapport qui n'est pas un nombre entier (Schanze and Eckhorn, 1997, Darvas et al., 2009). En 2009 le biphas-locking factor (bPVL) apporte une solution pour étudier les synchronisations pouvant exister entre toutes fréquences. Ce bPVL appliqué sur

une fréquence d'un site et deux d'un autre site confère une direction à la relation pouvant servir de lien de causalité entre les activités.



**Figure 39 (Sauseng and Klimesch, 2008).** Illustration de signaux présentant une forte cohérence de phase. Le décalage de phase entre les signaux issus de deux électrodes différentes est constant (ici 45°). La taille du vecteur comprise entre 0 (cohérence nulle) et 1 (cohérence parfaite) est au maximum.

Ils mettent en évidence une interaction alpha (10-13hz)-gamma (77-82Hz) unidirectionnelle du prémoteur vers le cortex moteur primaire et ce indépendamment d'un changement de synchronisation, de cohérence ou de puissance au sein des fréquences et régions concernées. Le bPLV permet de mettre en évidence des mécanismes d'interactions neuronales invisibles avec la seule utilisation d'analyses sur l'amplitude, la cohérence ou le phase-locking fréquence à fréquence (Darvas et al., 2009).

#### 4. Cohérences

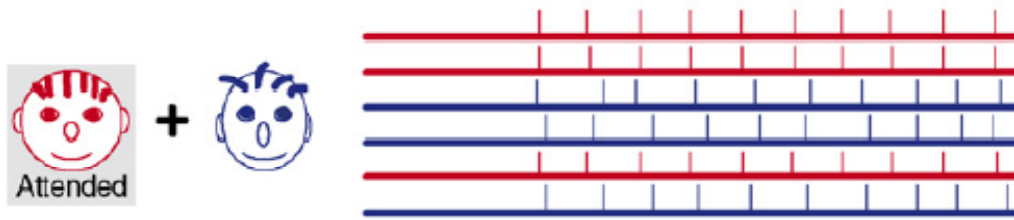
La cohérence est une mesure qui prend en compte la synchronisation et la co-variation d'amplitude entre deux fréquences (Schanze and Eckhorn, 1997). Elle n'est pas appropriée à l'étude de synchronisation pure mais reflète une co-variation des activités de deux régions avec un lien physique direct ou indirect incarné par la synchronisation des phases (Lachaux et al., 1999).

### **III. Gamma, Beta, Thêta : de l'intégration locale à la communication longue distance**

#### ***A. Mécanismes sous-jacents de l'intégration des informations***

##### **1. Théories du liage de l'information : Binding**

Les informations sur l'environnement qui nous entoure sont multiples et requièrent différents niveaux d'intégration pour une tâche donnée. Cela va de processus sensoriels simples comme la perception visuelle avec différents paramètres de l'objet à intégrer, aux tâches plus complexes avec rétention en mémoire de règles pour adopter un comportement dirigé vers un but. Les différentes aires dites primaires, spécialisées dans le traitement d'informations sensorielles, visuelles, auditives ou somatosensorielles sont à présent bien identifiées ainsi que les régions à un niveau supérieur de traitement, dites associatives, capables d'intégrer les différentes informations issues des aires primaires. La question qui se pose alors est comment les informations traitées dans les différents sous-ensembles sont intégrées pour former un tout. Une des hypothèses actuelles est le liage d'informations par synchronisation appelée « binding-by-synchronization ». Lors de la représentation d'un objet, les données de la littérature vont dans le sens d'un liage des informations via une activité induite dans la bande de fréquence gamma autour de 40Hz (Joliot et al., 1994, Tallon-Baudry and Bertrand, 1999), générées par des processus bottom-up et top-down. Les cellules codant pour les différentes propriétés d'un même objet se mettent en assemblée en se synchronisant via un rythme commun, le gamma (voir figure 40). Il est actuellement mis en avant que ces synchronisations de cellules proviennent des connexions cortico-corticales au sein d'une même région ou entre régions distinctes, voire même en inter-hémisphérique (Singer, 1999). Il est important de noter que la synchronisation va être plus forte pour les cellules codant l'objet sur lequel l'attention est portée.



**Figure 40 (Jensen et al., 2007).** Les cellules encodant les visages bleu et rouge vont décharger respectivement de façon synchrone alors que peu de synchronisation va exister entre cellules codant différents visages. Si l'attention est portée sur le visage rouge, la synchronisation du groupe de neurone codant pour ce visage va augmenter.

Une autre hypothèse concerne le liage des informations entre assemblées de cellules par augmentation des taux de décharge « binding-by-rate enhancement » (Roelfsema et al., 2004). D'après ces auteurs, la représentation d'un objet, comme une courbe, pourrait émerger de la formation d'un réseau des différentes assemblées de neurones par augmentation des corrélations entre les taux de décharge. Ils soutiennent que les mécanismes sous-jacents à l'augmentation de la synchronisation et à l'augmentation du taux de décharge ont une source distincte. Cette théorie est cependant discutée, notamment parce qu'il a été montré que le seuil d'excitabilité d'un neurone augmentant avec le taux de décharge minimise l'impact des modulations du taux de décharge, fondement de l'hypothèse de la synchronisation par augmentation du taux de décharge (Azouz and Gray, 2003).

Il y a des évidences en faveur de la coexistence du liage par synchronisation et du codage par le taux de décharge (Singer, 1999).

## **2. La communication par cohérence**

Fries en 2005 propose la théorie de communication par cohérence («communication through coherence»). Cette théorie est compatible avec le modèle de liage par synchronisation, dans le sens où elle va concerner la communication entre les assemblées de cellules par synchronisation. Dans cette théorie, une assemblée de cellules activée oscille, régulant ainsi ses informations sortantes de façon rythmique mais également son excitabilité. Cette assemblée pourra alors échanger des informations avec une autre assemblée si elles sont synchronisées, accordant ainsi leurs fenêtres de communication (voir figure 41). Ces phénomènes peuvent tout à fait être supportés par des fréquences plus basses que le gamma comme le beta, le thêta ou l'alpha (Fries, 2005).

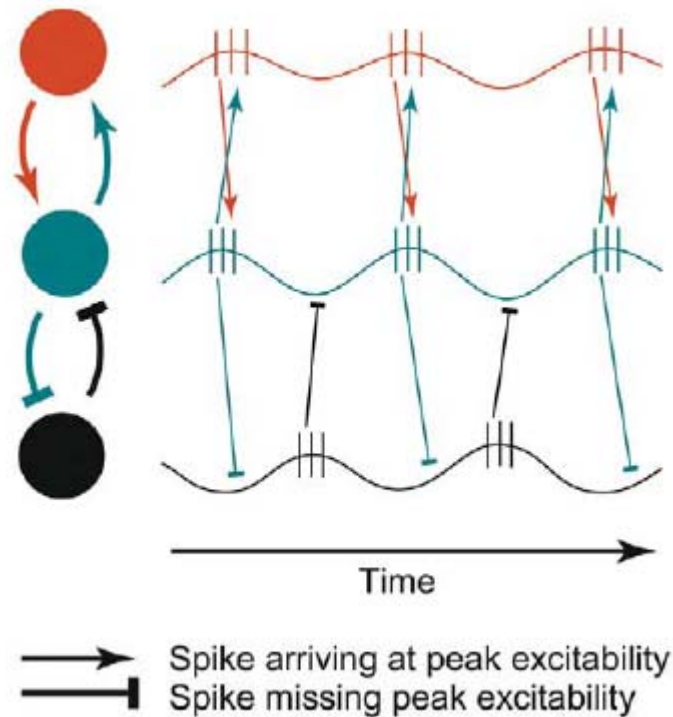


Figure 41 (Fries, 2005). Communication par cohérence. Les populations neuronales rouge et verte ont des fluctuations d'excitabilité cohérentes et donc une communication effective. Le groupe neuronal noir n'a pas une excitabilité cohérente avec les deux autres groupes, la communication est donc impossible.

## ***B. Gamma : Hautes fréquences comme marqueur d'activité locale***

### **1. Genèse des oscillations gamma**

La genèse des oscillations gamma semble être due principalement aux réseaux d'interneurones (IN) gabaergiques (Whittington et al., 1995, Wang and Buzsaki, 1996, Shu et al., 2003, Mann and Paulsen, 2006, Bartos et al., 2007, Mann and Paulsen, 2007). Les oscillations de la bande de fréquences gamma sont attribuées à des mécanismes rythmiques d'inhibition de réseaux d'IN. L'influence de l'inhibition (potentiels post synaptiques inhibiteurs) a été mesurée comme étant plus forte que celle de l'excitation (potentiels post synaptiques excitateurs) sur le gamma (Csicsvari et al., 2003, Mann et al., 2005). Cependant, deux formes d'oscillations gamma semblent exister, une dépendante exclusivement de l'inhibition par les IN GABA<sub>A</sub> et l'autre dépendante et de cette même inhibition ainsi que d'excitations rapides. Parmi les différents types d'IN existants dans la région CA1 de l'hippocampe, les basket cells exprimant la parvalbumine semblent être les responsables du gamma. Ces cellules forment de larges réseaux et projettent sur les cellules principales dans l'hippocampe et dans le néocortex (Bartos et al., 2007). L'inhibition récurrente dans les

réseaux d'IN connectés aux cellules pyramidales principales entrainerait ces dernières vers un mode de décharge oscillant. Le couplage par jonctions GAP électriques d'IN et dans une moindre mesure de cellules principales a également son influence et ce dans l'hippocampe comme dans le néocortex (Connors and Long, 2004).

Gray et Mc Cormick en 1996 décrivent les propriétés oscillatoires d'une classe particulière de neurones pyramidaux issus du cortex visuel. Oscillant à 20-70Hz, ces cellules appelées « chattering cells » ou encore « fast rhythmic bursting cells » génèrent des bouffées de décharge de façon rythmique, elles ont également été décrites par Steriade et coll., dans le cortex associatif et sensori-moteur (Gray and McCormick, 1996, Steriade et al., 1998). Ces travaux n'avaient cependant mis en évidence d'oscillations gamma de ces cellules qu'en état de stimulation, c'est pourquoi en 2005 Cardin et coll. décrivent ces cellules plus comme un vecteur de distribution et d'amplification des oscillations gamma induites par un stimulus (Cardin et al., 2005) que comme générateur d'oscillations gamma (Cunningham et al., 2004, Traub et al., 2005).

## **2. Gamma et signal BOLD**

Il semble aujourd'hui évident que les oscillations gamma sont présentes lors d'activité de la région où elles sont enregistrées. Elles permettent d'étudier les activations spécifiques locales au cours de différentes tâches comportementales et ainsi de mettre en évidence des réseaux fonctionnels d'aires cérébrales coopérant lors de différents processus. Les oscillations gamma en tant que composantes des LFP sont enregistrables chez l'animal par enregistrements intracérébraux ou électrocorticographie (EcoG) et chez l'Homme par EEG, MEG ou encore plus récemment par électrodes intracérébrales principalement chez les patients épileptiques résistants aux traitements pharmacologiques en attente d'une intervention chirurgicale.

Le lien entre les activités gamma et le signal BOLD provenant de l'IRM fonctionnelle a été investigué (Logothetis et al., 2001, Kayser et al., 2004, Niessing et al., 2005, Lachaux et al., 2007, Nishida et al., 2008). De ces études ressort l'évidence que le signal BOLD est plus corrélé aux activités gamma qu'aux activités unitaires des neurones, suggérant un lien entre le signal BOLD et la synchronisation neuronale.

De nombreuses études rapportent aujourd'hui chez l'animal et chez l'Homme une activation dans la bande de fréquence gamma dans différentes régions cérébrales lorsqu'elles

sont requises pour la réalisation de comportements particuliers. J'illustrerai ce corrélat physiologique par quelques exemples tout d'abord pour les activations locales puis pour les activités distribuées en réseaux d'aires distantes soulignant un mécanisme de communication à plus large échelle où la synchronisation semble jouer un rôle crucial.

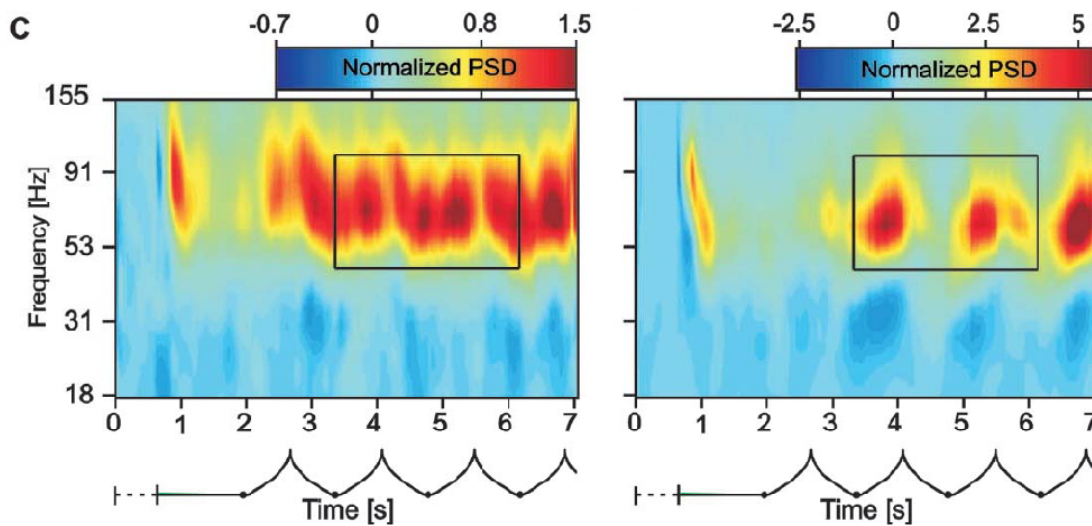
### **3. Gamma et activations locales dans la littérature**

#### **a) Chez l'animal**

Le cortex visuel chez l'animal a été particulièrement utilisé pour les études de synchronisations de cellules par enregistrements intracérébraux chez le chat dans un premier temps puis chez le singe. Les travaux sur singes éveillés ont commencé avec l'équipe d'Eckhorn en 1993 ; ils mettent en évidence des synchronisations dans la bande de fréquence gamma dans le cortex visuel primaire (Eckhorn et al., 1993). Gray et Singer en 1995 font une revue de la littérature et amènent l'idée que des cellules codant pour un même objet se regroupent en assemblées par une activité synchronisée. Si plusieurs objets sont présents dans une même scène visuelle, il doit y avoir émergence de plusieurs assemblées de cellules. C'est l'émergence du concept de liage d'informations par codage temporel. Les données actuelles montrent que des neurones au sein d'une aire visuelle ou entre aires visuelles (comme entre V1 et V2) vont avoir tendance à se synchroniser lors de stimulation visuelle s'ils partagent les mêmes champs récepteurs et s'ils codent pour les mêmes propriétés d'un stimulus. Cette activité reflèterait un codage de la cohésion des informations lorsqu'elle a lieu. Ainsi, la synchronisation des neurones dans l'aire visuelle temporale médiane (MT) a lieu lorsqu'une barre mobile passe dans les champs récepteurs des deux cellules, un même objet dans les deux champs, mais pas lorsque deux barres passent simultanément de façon dissociée dans chacun des champs récepteurs (Kreiter and Singer, 1996). Des enregistrements unitaires et multiunitaires effectués sur deux singes éveillés dans le cortex strié de l'aire visuelle primaire lors d'une tâche de fixation visuelle ont révélé un comportement oscillatoire des cellules à 30-60Hz plus forte pour le stimulus préféré que pour le non préféré (Friedman-Hill et al., 2000). Ces résultats avait déjà été observés à partir de l'aire 17 et 18 homologues chez le chat (Friston, 1997). Ceci souligne de façon importante le fait que ce mécanisme n'est pas espèce-dépendant. Les avancées techniques le permettant, le cortex visuel chez le primate non-humain éveillé a depuis été le sujet à de recherches plus approfondies.

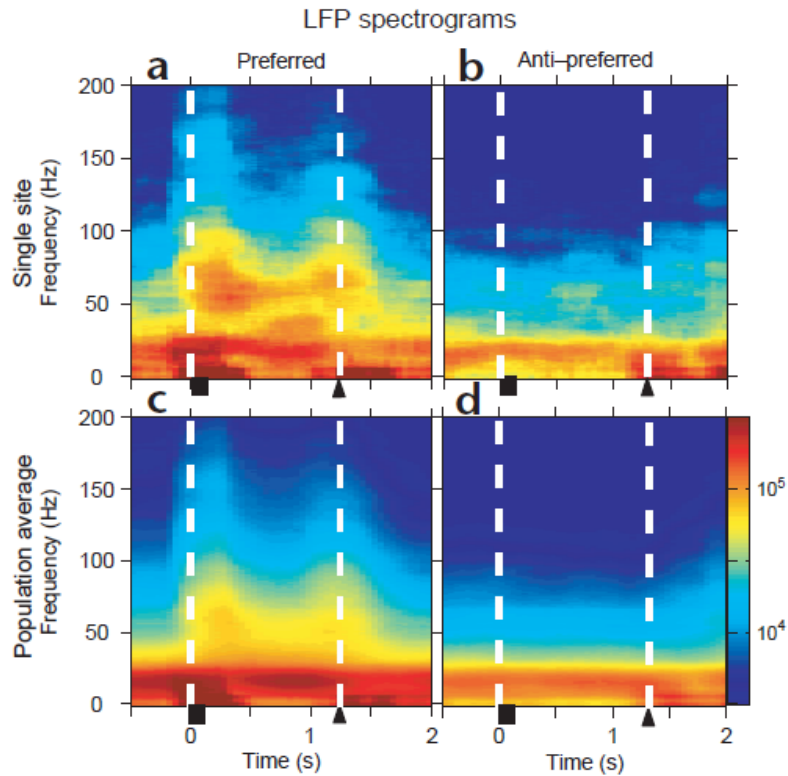


En 2001, il a été montré dans l'aire V4 chez le singe qu'une augmentation de la synchronisation dans le gamma avait lieu spécifiquement pour les stimuli pertinents (Fries et al., 2001). Cette synchronisation peut être vue comme renforçant la saillance des stimuli pertinents. En 2002, la même équipe de chercheurs a étudié chez le chat, la sélection de stimuli dans une tâche de rivalité binoculaire. Il a ainsi été montré que la synchronisation de population de cellules dans le gamma autour de 50Hz est modulée par la sélection du stimulus (Fries et al., 2002). De plus, un effet de l'attention sur l'activité de la bande de fréquence gamma au sein de V4 a été mis en évidence chez le singe lors de la réalisation d'une tâche de reconnaissance de forme (Taylor et al., 2005). L'activité gamma est plus forte lors de la présentation du stimulus cible comparé à la présentation du distracteur (voir figure 42).



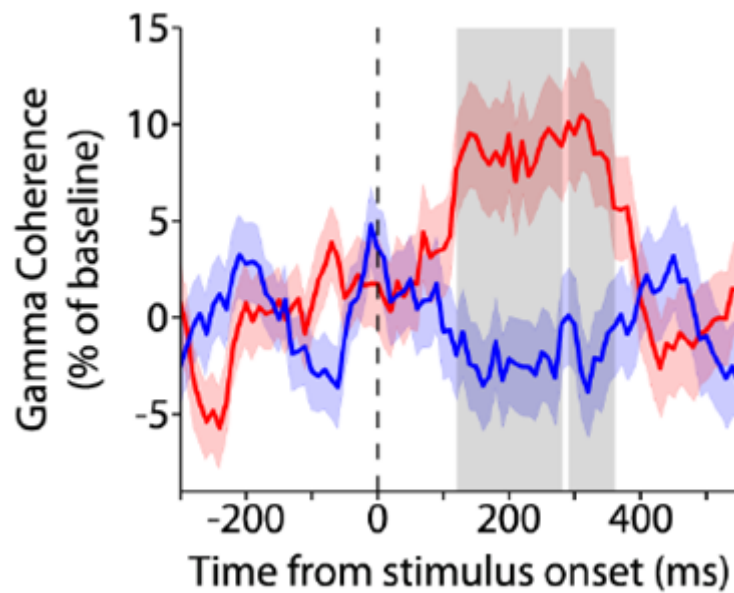
**Figure 42** (Taylor et al., 2005) Densité de puissance spectrale normalisée pour le stimulus cible (à gauche) et pour le distracteur (à droite).

Les activités LFP dans le gamma ne sont pas restreintes aux aires visuelles, de telles activités ont également été mises en évidence chez l'animal dans le système olfactif, le cortex sensorimoteur, le cortex moteur et l'hippocampe (Singer and Gray, 1995). Ce marqueur d'activité a également été utilisé pour l'étude de la mémoire de travail, notamment au sein du cortex pariétal (Pesaran et al., 2002). L'amplitude du gamma observée dépend de la préférence de stimulus (voir figure 43) et permet de prédire le temps d'occurrence d'un mouvement planifié de façon plus précise que le taux de décharge des neurones.



**Figure 43** (Pesaran et al., 2002) Spectrogrammes enregistrés dans l'aire intrapariétale latérale (LIP) chez le singe lors de saccades vers la direction préférée (à gauche) ou anti-préférée (à droite) pour un site (a et b) ou sur la moyenne des enregistrements (c et d). Le carré représente le temps d'apparition de l'indice visuel et le triangle la latence de la saccade.

Une étude sur une autre structure a mis en évidence une augmentation de la synchronisation gamma au sein de l'hippocampe qui apparait pendant la phase d'encodage d'une tâche de mémoire avec reconnaissance visuelle chez le singe (Jutras et al., 2009). Le taux de synchronisation est, de plus, positivement corrélé aux performances (voir figure 44) et atteste d'une exécution correcte de la tâche. Le fait que la synchronisation amène à des changements du comportement et qu'elle peut être indispensable à la réalisation d'un comportement a été confirmé par Stopfer et coll. dans une tâche de discrimination d'odeur chez l'insecte. Lorsque les oscillations sont interrompues par l'administration d'un antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>, l'abeille n'est plus capable de discriminer correctement les odeurs, prouvant ainsi que les synchronisations ont un rôle à jouer et ne sont pas uniquement des épiphénomènes (Stopfer et al., 1997).



**Figure 44** (Jutras et al., 2009). Cohérence dans la bande de fréquence gamma exprimée en pourcentage de la ligne de base pour les essais à haute reconnaissance (rouge) et faible reconnaissance (bleu) moyenné pour les 175 paires de sites d'enregistrements situés au sein de l'hippocampe.

## b) Chez l'Homme

Tallon-Baudry et al., en 1997 montrent l'émergence d'une activité dans la bande de fréquence gamma, maximale au niveau de la région postérieure du cerveau, lors de la perception d'un dessin de dalmatien sur un fond bruité, et cela en contraste avec la même image lorsque le dalmatien n'est pas perçu. (Tallon-Baudry et al., 1997). De même, une augmentation de la puissance dans cette bande de fréquence apparaît au niveau des électrodes centrales lors de la perception d'un triangle réel ou illusoire (de Kanizsa) (Tallon-Baudry et al., 1996) (voir figure 45). Une revue sur le rôle du gamma dans la représentation de stimulus visuels/auditifs a été réalisée par ces auteurs (voir (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999, Bertrand and Tallon-Baudry, 2000)).

La mémoire de travail a été associée à une augmentation de l'activité gamma chez l'Homme également, dans les régions occipito-temporale et frontale (Tallon-Baudry et al., 1998), dans le cortex pariétal (Lutzenberger et al., 2002) et dans l'hippocampe (Axmacher et al., 2010). De plus, l'activité gamma en occipito-temporal et frontal ne prend place pendant le délai d'une tâche de délai (voir figure 46) que lorsqu'il y a eu mémorisation de l'item à retenir. Ces résultats vont dans le sens d'une synchronisation entre aires visuelles et préfrontales lors de la récupération d'un objet maintenu en mémoire (Tallon-Baudry et al., 1998).

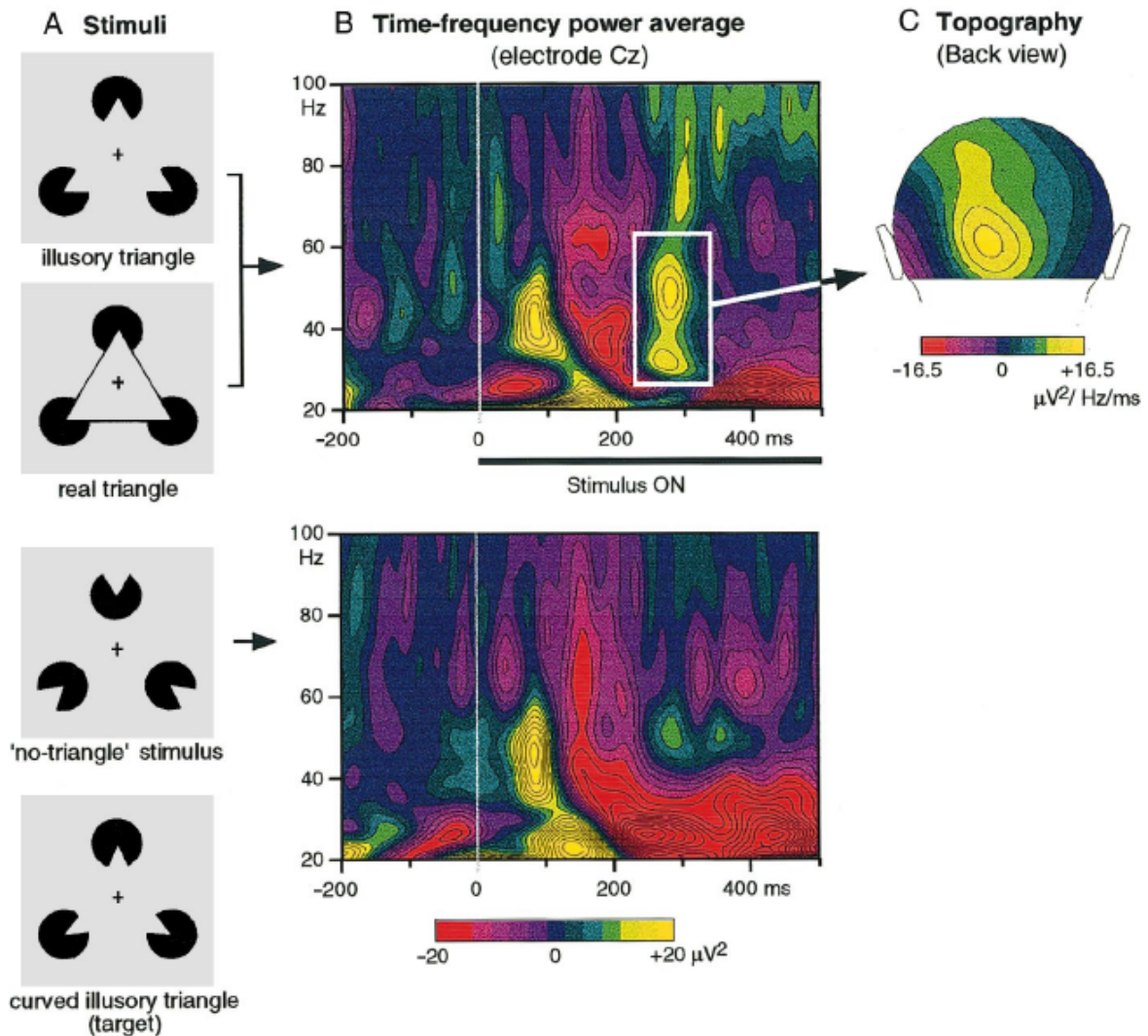


Figure 45 (Tallon-Baudry et al., 1996). Activité gamma induite et liage visuel des caractéristiques de façon bottom-up. A. Illustration des stimuli visuels présentés, la tâche consistant à détecter les triangles. B. Puissances en temps-fréquence enregistrées au niveau de l'électrode Cz moyennées pour 8 sujets en réponse au triangle illusoire (en haut) et au non-triangle (en bas). Une première réponse gamma évoquée est suivie d'une réponse induite dans le gamma pour le stimulus cohérent. C. topographie de la puissance gamma moyennée entre 250 et 350ms et 30 à 60Hz pour le stimulus triangle illusoire avec un maximum d'activité en occipital.

La même équipe montre un an après que ces activations gamma de délai vont varier en fonction du temps de rétention de l'item (Tallon-Baudry et al., 1999). Une étude des profils d'activité gamma en potentiels évoqués a renforcé ces résultats en révélant des activations plus fortes dans le gamma globalement sur toutes les électrodes au cours d'une tâche de mémorisation, et cela quand l'item a été correctement mémorisé en comparaison avec les items non retenus (Gruber et al., 2004).

De façon importante, des augmentations du taux d'activité gamma avec la charge de mémoire de travail ont été mises en évidence par plusieurs études (Howard et al., 2003, Mainy et al., 2007, Meltzer et al., 2008). Ainsi, le gamma, particulièrement présent au niveau des

électrodes frontales, augmente avec la charge de la mémoire de travail dans une tâche de rétention de liste de lettres. La figure 47 illustre la variation du taux de gamma (38Hz) avec la longueur des listes. L'activité gamma reste stable jusqu'au moment de la réponse après laquelle elle chute (Howard et al., 2003).

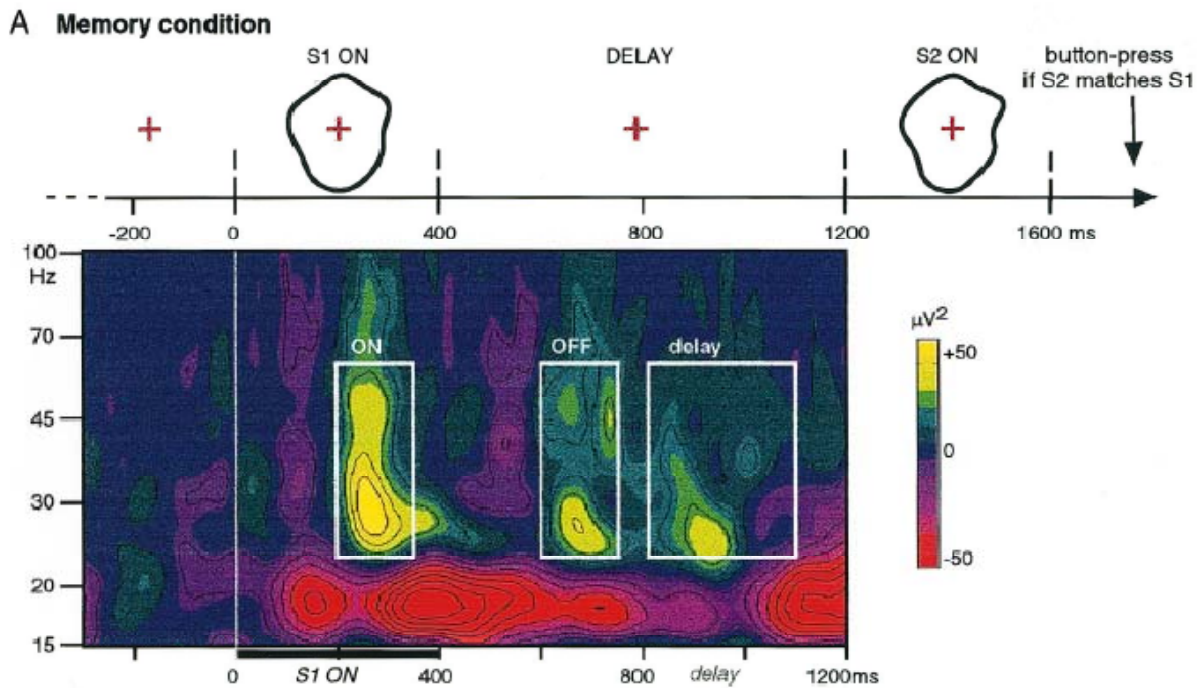


Figure 46 (Tallon-Baudry et al., 1998). Un premier stimulus est présenté, suivi par un délai le séparant du deuxième stimulus. Si les deux stimuli sont identiques, le sujet doit appuyer sur un bouton. Le premier stimulus est stocké en mémoire pendant le délai. Trois bursts d'activité gamma sont observés dans les régions occipitales ainsi qu'au niveau frontal, et ce bilatéralement pendant la période de délai.

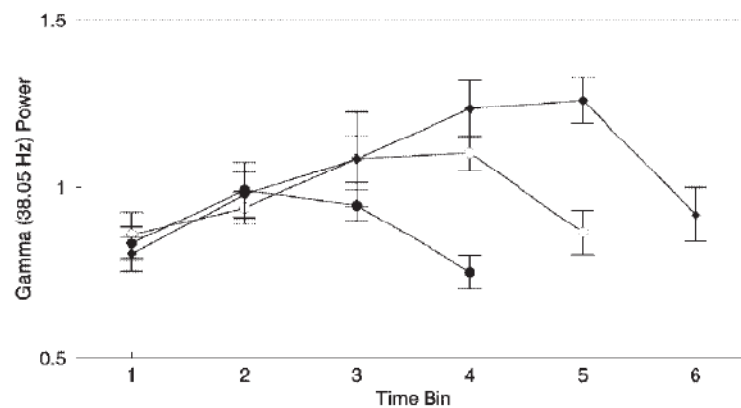
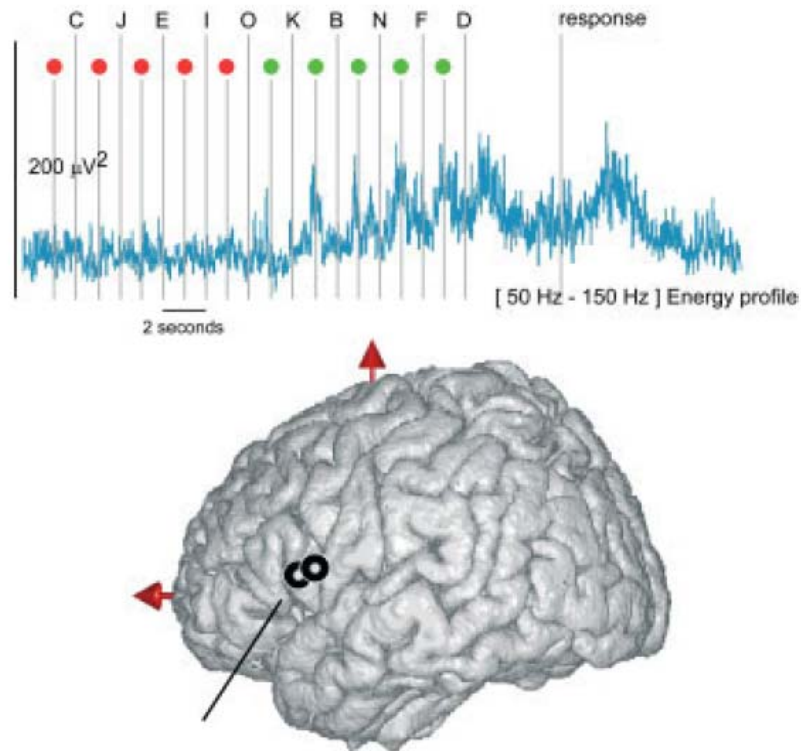


Figure 47 (Howard et al., 2003). Taux de gamma en fonction de la longueur des listes d'items à retenir. Le gamma augmente avec la charge de la mémoire de travail dans une tâche de rétention de liste de lettres et reste stable jusqu'au moment de la réponse après laquelle elle chute.

Ces résultats ont été confirmés par Mainy et coll. en 2007 au niveau de l'aire de Broca pendant la mémorisation de lettres (figure 48). La tâche utilisée permet de dissocier la

perception de la lettre et son encodage car la présentation du stimulus et la divulgation de la règle indiquant s'il faut la maintenir en mémoire sont temporellement dissociées (Mainy et al., 2007). Les auteurs montrent qu'il existe deux systèmes d'activité gamma liés à cette tâche: l'un permettant le transfert des informations relatives à la perception verbale avec la boucle phonologique (aire de Broca, cortex auditif et gyrus pré/post central) et l'autre l'encodage (cortex préfrontal, hippocampe et gyrus fusiforme).



**Figure 48 (Mainy et al., 2007).** L'énergie de la bande de fréquence gamma corrèle avec la charge de mémoire dans l'aire de Broca (cercles noirs). La puissance augmente graduellement avec le nombre de lettres à retenir.

L'activité gamma peut aussi être modulée par l'attention (Senkowski et al., 2005, Wyart and Tallon-Baudry, 2008). L'activité gamma présente au niveau des électrodes frontales médianes lors d'intégration audiovisuelle se voit modulée par l'attention portée par le sujet. En effet, celle-ci est plus ample lorsque le stimulus est attendu (voir figure 49). Jensen et coll. en 2007 ont rédigé une revue sur les activités gamma en lien avec la mémorisation et l'attention apportant un résumé des travaux majeurs (Jensen et al., 2007).

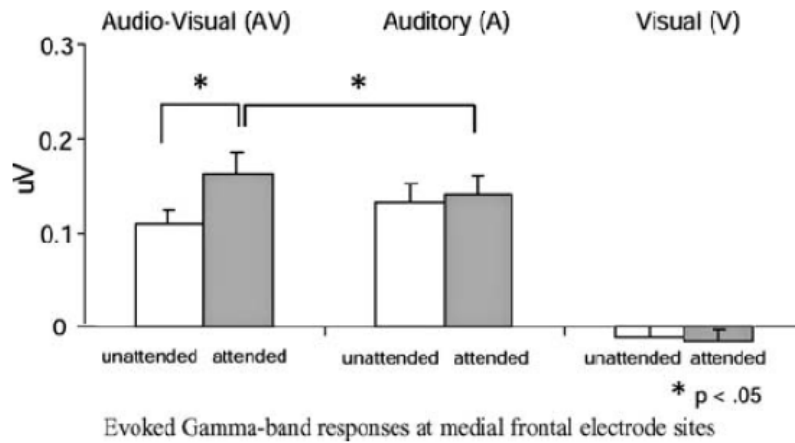


Figure 49 (Senkowski et al., 2005). Valeurs moyennes et écarts types des réponses gamma (40-60ms après présentation du stimulus) pour la région d'intérêt en fronto-médian lors de stimuli audio-visuel (AV), auditif (A) ou visuel (V) attendus et inattendus.

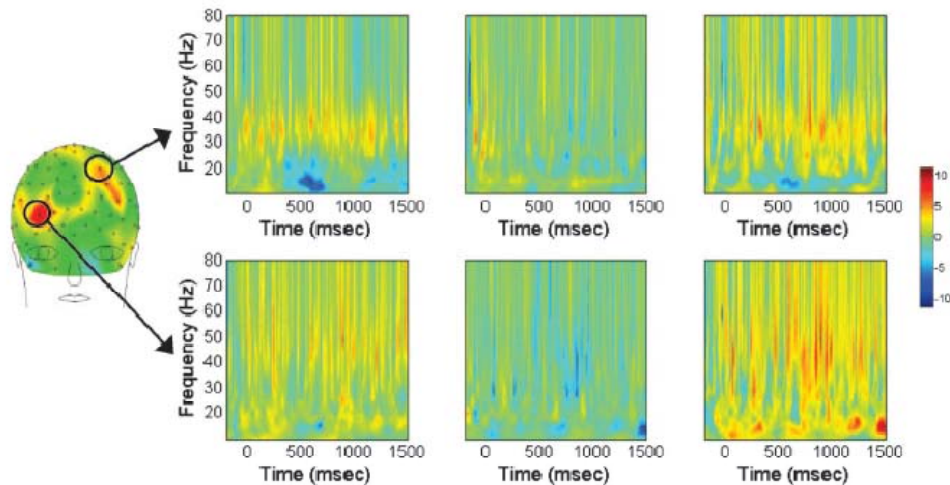
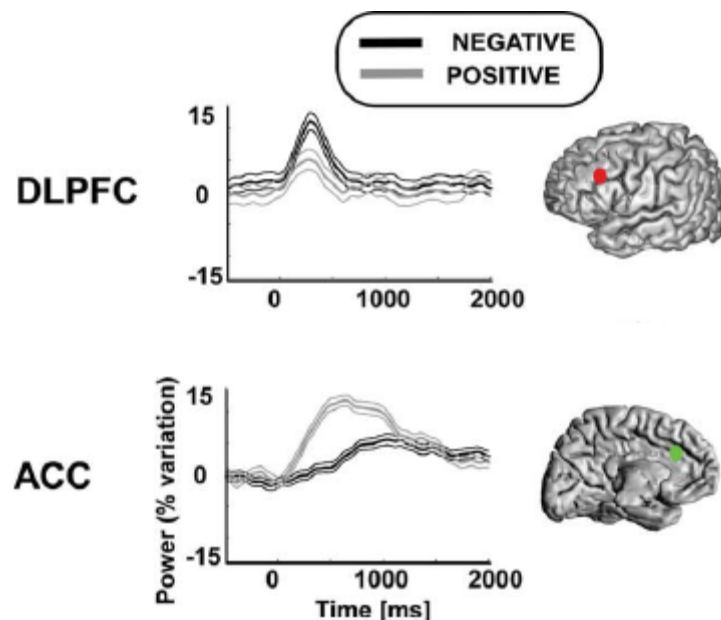


Figure 50 (Cho et al., 2006). Différence d'activation gamma au niveau des électrodes frontales lors d'augmentation de la demande de contrôle de la tâche pour des contrôles (gauche) patients schizophrènes (milieu) et contrôle vs patients (droite).

Des augmentations de puissance dans le gamma sont observables lors d'augmentation de la demande de la tâche (Howard et al., 2003, Basar-Eroglu et al., 2007, Meltzer et al., 2008). De plus, cette augmentation au niveau du cortex préfrontal disparaît chez les patients schizophrènes (Cho et al., 2006) qui présentent des anomalies de fonctionnement du contrôle cognitif (voir figure 50).

Jung et coll. en 2010 révèlent du gamma 50-150Hz dans différentes régions (CPFdl, CCA, pre-SMA, COF) en intracérébral (sEEG) chez l'Homme d'amplitudes différentes lors d'erreur et de succès. La tâche comportementale consiste à appuyer sur un bouton 1 seconde après le signal « go ». Les sujets peuvent apprendre de leurs succès et de leurs erreurs puisque l'écart

de temps par rapport au but est donné 1 seconde après l'indice de performance correct/incorrect. La figure 51 présente ici les résultats concernant le CPFdl et le CCA. Il est intéressant de noter l'activation plus précoce et phasique du CPFdl à la suite d'erreur en comparaison à celle du CCA, plus tonique, engendrée par les feedbacks corrects (Jung et al., 2010).



**Figure 51** Adapté de (Jung et al., 2010). Dynamique des réponses hautes fréquences induites par les stimuli indiquant la performance (à  $t=0$ ms), pour l'erreur (courbe noire) et les succès (courbe grise). Les activités sont des moyennes à travers les essais et les patients. L'activation du CPFdl est plus précoce et phasique et apparaît à la suite d'erreur alors que le CCA présente une réponse plus tonique, engendrée par les feedbacks corrects

Ainsi des activités gamma ont été décrites localement chez l'Homme et l'animal lors d'activité de régions impliquées dans des processus divers comme l'attention, la mémoire de travail, la perception ou encore la détection des performances. Ces augmentations de puissance gamma peuvent être utilisées pour l'étude de fonctionnement de réseaux par observation des latences d'activation des différentes régions le composant.

#### 4. Gamma distribué en réseau d'aires distantes

Les oscillations gamma sont plutôt liées à l'activité locale au sein d'une aire corticale mais peuvent également s'étendre en réseaux de neurones liés par des connexions monosynaptiques. Je donnerai quelques exemples de réseaux distribués oscillant dans la bande de fréquences gamma mis en évidence chez l'Homme et l'animal.



### a) Chez l'animal

Des synchronisations de réseaux dans la bande de fréquence gamma ont été mis en évidence chez l'animal grâce à des tâches avec stimulations visuelles. Les résultats concernent donc principalement les aires visuelles mais les réseaux impliqués peuvent s'étendre jusqu'au cortex frontal.

Des synchronisations inter-hémisphériques dans la bande de fréquence gamma (40-60Hz) apparaissent entre les neurones de l'aire 17 chez le chat lors de stimulation visuelle (Engel et al., 1991). Ces synchronisations sont dépendantes de l'orientation du stimulus visuel présenté, et apparaissent entre neurones présentant la même sélectivité d'orientation. De plus, ce phénomène disparaît lors de la rupture du corps calleux indiquant que les synchronisations passent par des connexions cortico-corticales. De même, Siegel et Konig en 2003 ont mis en évidence des synchronisations dans la bande de fréquence gamma allant de 40 à plus de 100Hz dans le cortex visuel primaire de chat éveillé lors de stimulation visuelle par des barres mobiles (Siegel and Konig, 2003).

Par utilisation d'une tâche de discrimination visuelle de stimuli statiques, Bressler a fait apparaître chez le singe différents réseaux synchronisés dans le gamma (voir figure 52) (Bressler, 1995). Ces synchronisations longues distances impliquent aussi bien des régions postérieures visuelles que des régions frontales.

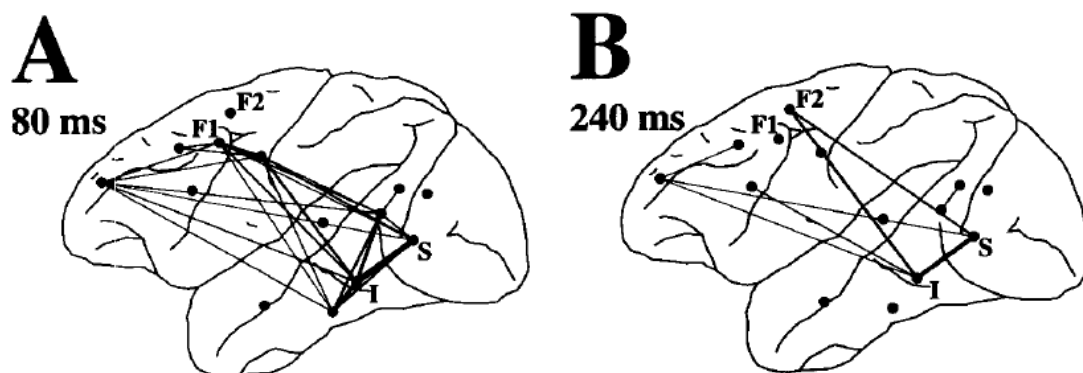


Figure 52 (Bressler, 1995). Cohérence à 50Hz lors d'une tâche de discrimination visuelle. La taille des traits représente la force de synchronisation entre les électrodes.

### b) Chez l'Homme

Par une étude EEG-MEG chez l'Homme, Rodriguez et coll. mettent en évidence des patrons de synchronisation entre région occipitale, pariétale et frontale lors de perception de visages humains qui sont absents lorsqu'ils ne sont pas reconnus (voir figure 53). Dans tous les cas,

une synchronisation dans le gamma apparaît pendant la réponse motrice. Cette étude montre aussi que deux patrons de synchronisation sont séparés par un processus actif d'évitement de synchronisation (« phase scattering ») où la probabilité de synchronisation entre deux électrodes tombe sous le niveau pré-stimuli (Rodriguez et al., 1999).

Doesburg et al., en 2008, décrivent également une synchronisation autour de 40Hz sur des réseaux distribués, avec un biais de la synchronisation vers la gauche entre région temporale et préfrontale lorsqu'il y a asynchronie du stimulus audiovisuel (Doesburg et al., 2008). Une synchronisation gamma en réseau a été mise en évidence lors d'écoute de musique avec plus de synchronisation chez les musiciens, et notamment plus d'influence du cortex frontal médian et frontobasal sur les autres régions, que pour les non-musiciens (Bhattacharya et al., 2001). Ceci est discuté dans l'idée d'un liage des différentes informations véhiculées par la musique mieux connues et maîtrisées chez les professionnels que chez les novices.

La bande de fréquence gamma peut être utilisée comme un marqueur d'activité locale. Son activité est corrélée à celle du signal BOLD obtenu par IRMf mais permet une résolution temporelle bien plus précise. Si cette activité a été montrée comme pouvant lier des réseaux d'aires corticales, ces réseaux restent néanmoins limités dans l'espace et restreints aux aires liées par des connexions monosynaptiques.

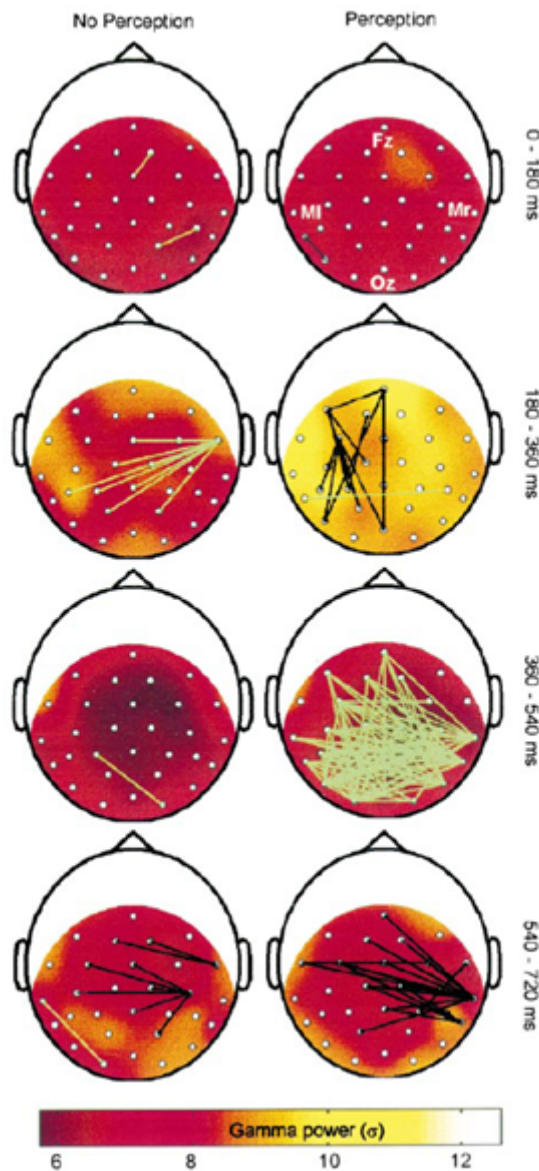


Figure 53 (Rodriguez et al., 1999). Activité gamma moyennée et synchronisation des phases sur le scalp pour différentes fenêtres de temps entre la stimulation (0ms) et la réponse motrice (720ms). La puissance gamma est spatialement homogène et comparable entre conditions contrairement à la synchronisation qui présente des augmentations (traits noir) ou des diminutions (traits verts).

### C. Basses fréquences comme vecteur de communication de réseaux

#### *distants*

En comparaison au gamma, les fréquences plus basses impliqueraient des réseaux plus larges pouvant être reliés par des connexions polysynaptiques (von Stein et al., 2000, Buzsaki and Draguhn, 2004, Jensen and Colgin, 2007). La synchronisation à large échelle concerne les aires distantes de plus d'un cm avec des délais polysynaptiques supérieurs à 8-10ms (occipito-

frontal ou inter-hémisphérique). Dans ce cas, la synchronisation est due aux connexions distantes, aux fibres cortico-corticales ou aux chemins thalamocorticaux réciproques, feedforward et feedback, qui lient les différents niveaux d'un réseau sur différentes régions cérébrales (Varela et al., 2001). Ainsi la bande de fréquence beta dont l'activité est synchronisée en temporo-pariétal pendant la mémoire de travail interviendrait dans l'intégration multisensorielle et les synchronisations thêta et alpha fronto-temporales dans les processus de type « top-down » (von Stein and Sarnthein, 2000). Il a été montré lors d'une tâche de discrimination visuelle chez le singe que des cohérences fronto-pariétales apparaissaient dans les fréquences moyennes (22-34Hz) lors d'un besoin de chercher activement une cible parmi des distracteurs ou entre fréquences plus élevées lorsque la cible était évidente (Buschman and Miller, 2007). Les auteurs proposent ainsi que la cohérence basse fréquence prenant place lors d'un besoin de recherche active refléterait un contrôle top-down impliquant un réseau plus large que la simple détection, qui elle impliquerait une cohérence haute fréquence locale concentrant l'attention selon un mécanisme « bottom-up ».

## **1. Beta**

### **a) Genèse des oscillations Beta**

Les oscillations beta semblent être liées au maintien des états cognitifs ou sensorimoteurs. Elles sont plus représentées lors de situations stables que lorsqu'un changement a lieu. De plus, à l'état pathologique, lorsqu'il y a une augmentation anormale de l'activité dans cette bande de fréquence, des difficultés interviennent lorsqu'une flexibilité du comportement est requise (Engel and Fries, 2010).

Dans le cortex, les réseaux de neurones locaux connectés de façon dense sont agrémentés d'une petite fraction de connexions longues distances. Elles réduisent efficacement la longueur des chemins synaptiques entre assemblées de cellules distantes évitant ainsi un câblage excessif (Schnitzler and Gross, 2005). Les synchronisations longues distances liant des régions cérébrales éloignées se feraient préférentiellement dans cette bande de fréquence. La synchronisation dans la bande de fréquence beta a ainsi été mise en évidence entre aires corticales liées par plusieurs relais synaptiques.

L'origine des oscillations dans la bande de fréquence beta n'est pas encore très bien définie. Elles semblent être générées dans des couches corticales plus profondes que le gamma, au niveau de la couche V (Roopun et al., 2006). Un modèle a été proposé par Roopun et coll. en 2008, qu'il nomme le modèle PING (pyramidal-interneuron-network-gamma) (Roopun et al., 2008). Dans ce modèle, une réduction de l'excitation glutamatergique mimant la baisse de l'excitation abolit les rythmes gamma de la couche superficielle (II et III) et beta2 de la couche profonde (V) pour produire du beta1 (15Hz) dans les deux couches par concaténation de périodes. La fréquence moyenne du beta1 résultant est égale à la fréquence moyenne du gamma moins la fréquence moyenne du beta2. D'autre part, la période moyenne du beta1 est égale à la somme de la période moyenne du gamma et de celle du beta2. Le ratio entre une fréquence et l'adjacente plus basse semble être la moyenne d'or, soit environ 1,6. Cette relation diffère un peu de celle proposée par Buzsaki et Draguhn qui se base sur le logn (Buzsaki and Draguhn, 2004).

## **b) Communication beta distante in vivo**

Différents réseaux fonctionnels synchronisés dans la bande de fréquence bêta ont pu être mis en évidence grâce à l'utilisation de plusieurs tâches comportementales. Ces oscillations jouent un rôle dans le traitement des informations intégrées à un niveau supérieur par rapport à la simple perception, puisqu'elles peuvent également apparaître lors de la période de rétention de mémoire de travail (von Stein and Sarnthein, 2000, Tallon-Baudry et al., 2001), être dépendantes de la règle comportementale (Bressler, 1995) ou encore être liées à la sélection pertinente et à l'attention (Gross et al., 2004).

### **(1) Chez l'animal**

Ainsi, Roelfsema et coll. ont mis en évidence en 1997, des patrons de synchronisation majoritairement dans la bande 20-25Hz chez le chat entre le cortex visuel et pariétal et entre le cortex pariétal et le cortex moteur (voir figure 54), lors de l'attente d'un changement d'orientation d'un stimulus au cours d'une tâche de détection visuelle orientée vers une récompense (Roelfsema et al., 1997). Le patron cohérent d'augmentation sélective de la corrélation entre LFP visuel, associatif, somatosensoriel et moteur chez le chat disparaît au moment de la récompense avec un décalage vers les basses fréquences sans corrélation.

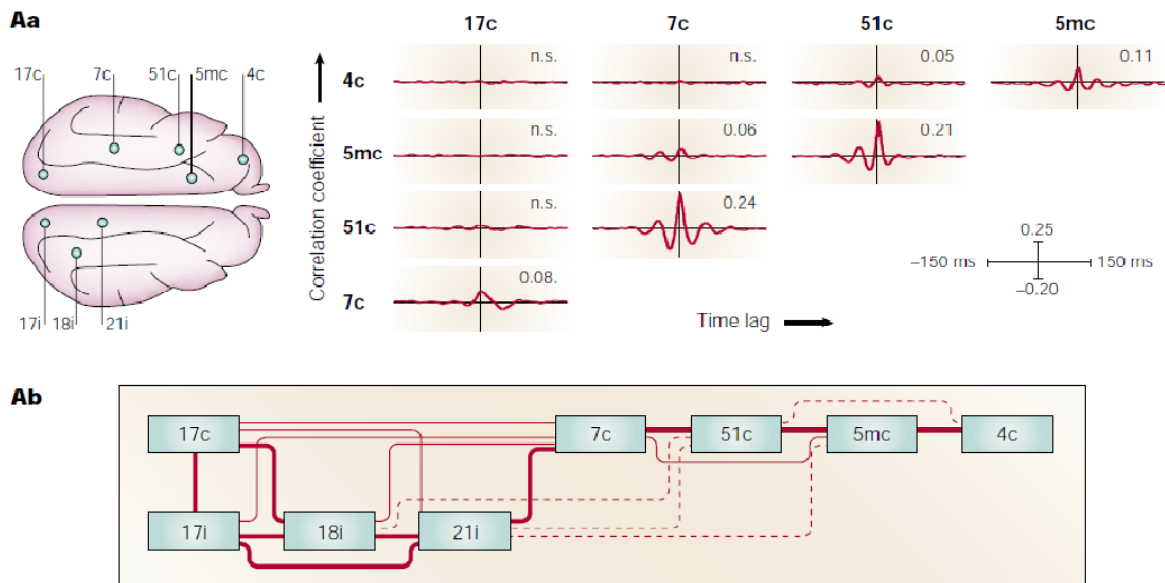


Figure 54 (Varela et al., 2001). Etude sur le chat éveillé lors d'une tâche sensorimotrice. Aa. Patrons de cross-corrélation entre LFP des aires visuelles, pariétales et motrices lors de l'attente de la rotation du stimulus visuel. Ab. Force des corrélations entre les différentes régions.

Bressler chez le singe, lors d'une tâche de « go/no-go » mesure le couplage entre aires distantes par mesure de la cohérence fréquentielle (voir figure 55). Les changements de cohérence ont lieu dans le beta et le gamma par épisodes de 50 à 200ms (Bressler, 1995).

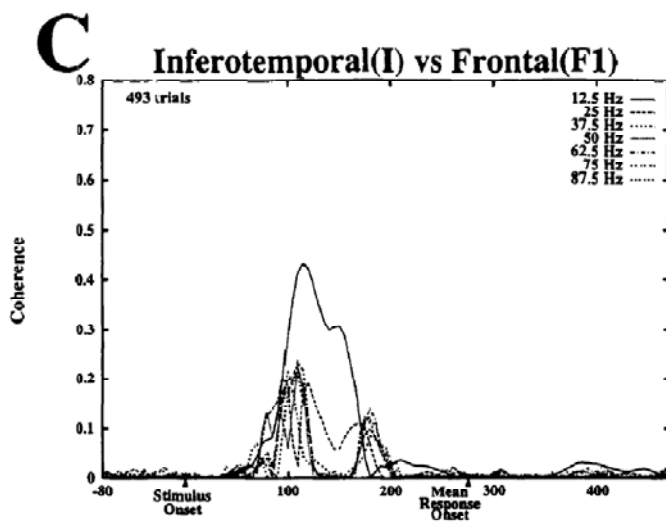
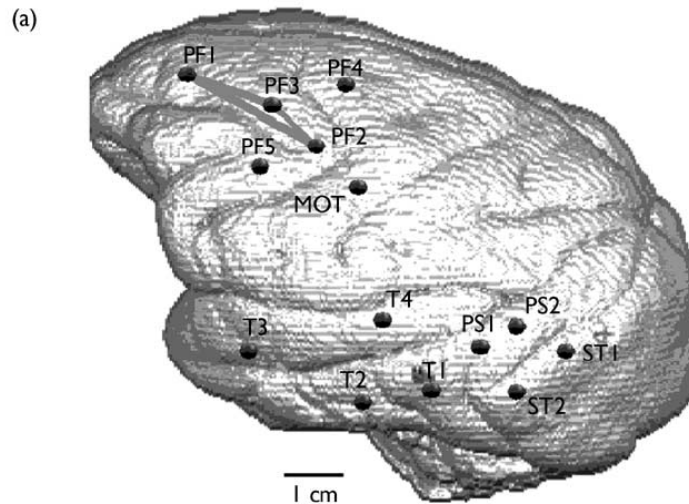


Figure 55 (Bressler, 1995). Cohérences des différentes bandes de fréquences entre électrodes inférotemporales et frontales chez le singe au cours de l'essai dans une tâche de go/no-go.

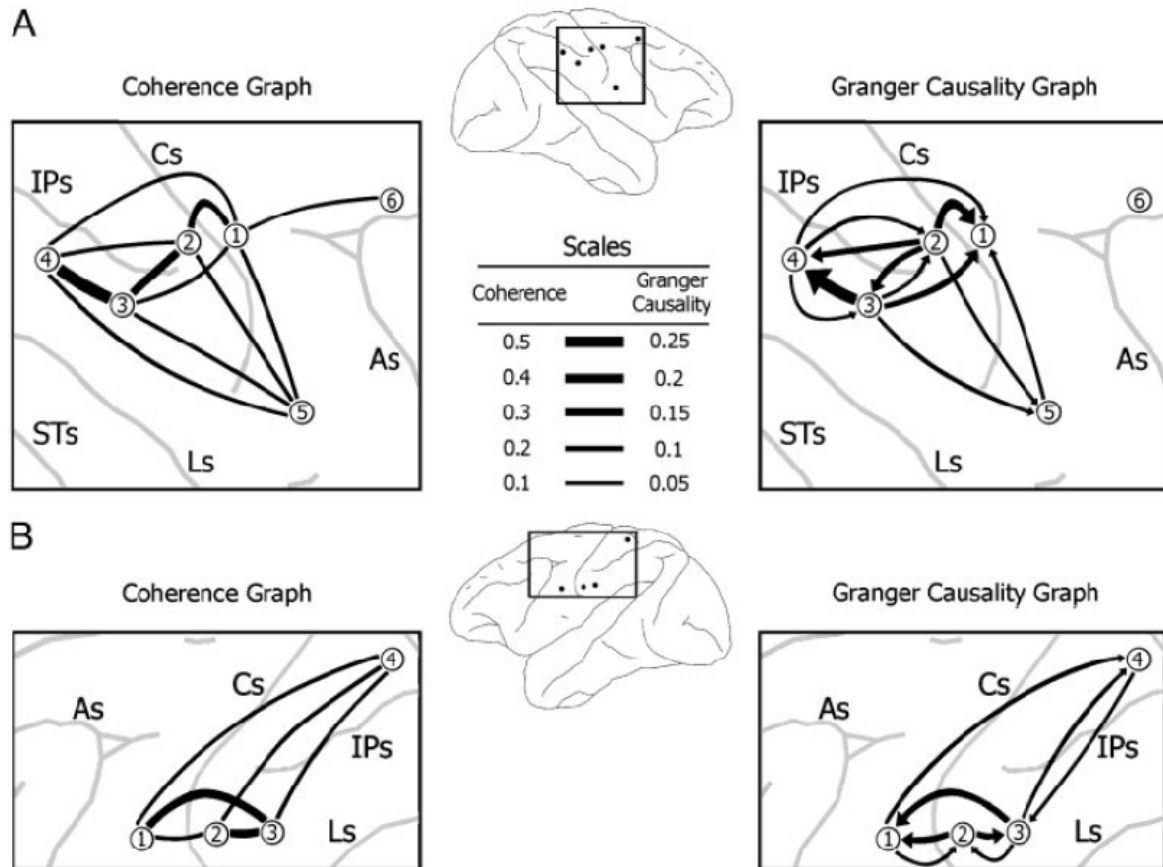
La même équipe en 2002 montre une synchronisation beta (autour de 15Hz) au sein d'un réseau préfrontal dorsolatéral (voir figure 56) lors de l'anticipation de l'apparition d'un stimulus visuel (Liang et al., 2002). La synchronisation préfrontale est corrélée avec l'amplitude et la latence des réponses aux stimuli dans le cortex visuel. L'hypothèse soutenue ici est que cette synchronisation beta préfrontale va faciliter le contrôle top-down exercé sur les régions visuelles cibles pour optimiser le comportement.



**Figure 56 (Liang et al., 2002) Sites d'enregistrements et synchronisations (lignes grises) existant au niveau cortical chez le singe lors de l'anticipation de l'apparition d'un stimulus visuel.**

Tallon-Baudry et coll. en 2004 rapportent chez le singe une synchronisation beta (15-20Hz) au sein du cortex inférotemporal lors de la rétention d'un stimulus et ce quand la réponse à venir est correcte et donc que l'item a été bien mémorisé. La synchronisation était observée spécifiquement pendant le délai de la tâche de « matching » entre deux électrodes du cortex inférotemporal et se voyait statistiquement réduite lors d'essais incorrects. L'hypothèse sous-jacente est une causalité entre le niveau de synchronisation de réseaux fonctionnellement liés et la performance comportementale (Tallon-Baudry et al., 2004).

Brovelli et coll. en 2004 ont montré chez le singe effectuant une tâche de discrimination de patrons visuels une synchronisation d'un réseau dans le beta (14-30Hz) au sein des aires pré et post-centrales. La force de cette étude résulte en l'utilisation de la causalité de Granger qui a permis de mettre en évidence le sens de l'influence du cortex somatosensoriel primaire vers le cortex moteur et vers le cortex inférotemporal inférieure postérieure. Cette dernière région va également exercer une influence sur le cortex moteur (voir figure 57) (Brovelli et al., 2004).

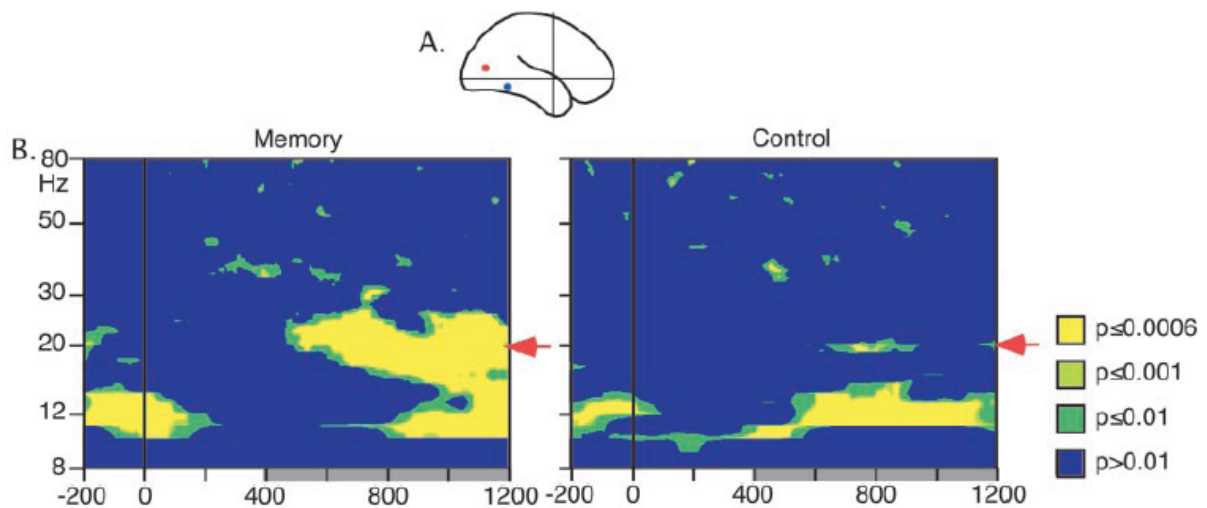


**Figure 57** (Brovelli et al., 2004). Réseaux d'oscillations beta dans le cortex sensorimoteur de singe. La cohérence (à gauche) et la causalité de Granger (à droite) pour deux singes (A et B). La force de la cohérence est représentée par la largeur des flèches et la direction de la causalité par leur sens. Cs : central sulcus, IPs : Intrapariétal sulcus, STs : superior temporal sulcus, Ls : lateral sulcus, As : arcuate sulcus.

## (2) Chez l'Homme

Des réseaux de synchronisation dans la bande de fréquence beta ont également été mis en évidence chez l'Homme. Ces synchronisations sont modulées par les tâches comportementales. Une telle communication longue distance apparaît lors de l'utilisation de la mémoire de travail chez l'Homme pendant la période de rétention entre aires visuelles distantes (Tallon-Baudry et al., 2001). Cette synchronisation est absente lors de la condition contrôle ou aucun item ne doit être maintenu en mémoire (voir figure 58).





**Figure 58 (Tallon-Baudry et al., 2001). A. Représentation de la localisation des enregistrements. B. Représentation temps-fréquence des synchronisations significatives entre les électrodes pour la condition mémoire (à gauche) et contrôle (à droite).**

Il a plus tard été montré en MEG chez l'Homme l'apparition d'une cécité attentionnelle quand deux cibles sont séparées par un seul distracteur, lors d'une tâche de détection de cibles. Le traitement des cibles est accompagné d'une augmentation de beta (13-18Hz) par rapport au distracteur (voir figure 59). Les synchronisations sont testées pour toutes les combinaisons d'aires et montrent un réseau fonctionnel spécifique dans lequel la synchronisation est modulée par les cibles et non pas par les distracteurs (figure 59). La synchronisation la plus forte apparaît entre le pariétal postérieur droit et le cortex frontal gauche. Le traitement de deux cibles séparées par un seul distracteur est associé à une augmentation de la synchronisation environ 260ms après le stimulus, puis suivi d'une désynchronisation active par rapport à la ligne de base. La désynchronisation suivant la première cible et la synchronisation précédant la deuxième est significativement plus faible lorsque la deuxième cible n'est pas détectée. Dans cette étude, les synchronisations dans la bande de fréquence beta sont sensibles à la pertinence du stimulus et au niveau d'attention. Ceci suggère un rôle prédominant des oscillations bêta dans la synchronisation cortico-corticale longue distance associée au comportement (Gross et al., 2004).

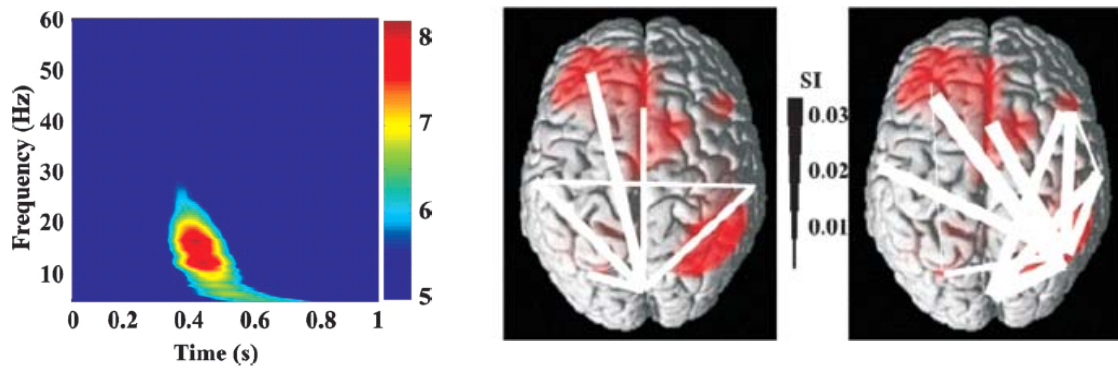


Figure 59 (Gross et al., 2004). Représentation temps-fréquence de l'activité MEG moyenne à travers les électrodes et les sujets lors de la présentation des cibles moins celle du stimulus après normalisation des puissances des différentes fréquences (gauche). Les valeurs sont exprimées en écarts standards par rapport à la ligne de base. Réseaux de synchronisation beta 260ms après la présentation du stimulus (milieu) et présentation de la cible (droite). L'épaisseur des traits représentent la force de synchronisation.

## **2. Thêta : cohérence fréquentielle longue distance et lien avec l'activité neuronale unitaire**

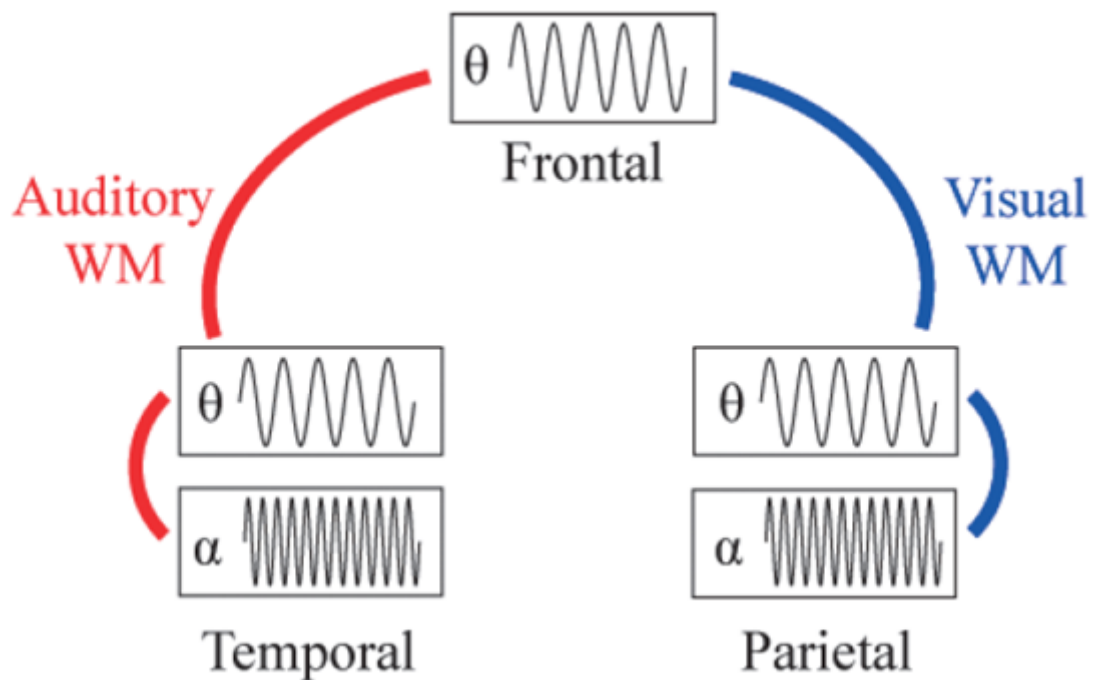
### **a) Générateurs de Thêta**

Un générateur de thêta bien connu est l'hippocampe (Buzsaki, 2002), ce rythme étant en effet présent dans cette région et les structures limbiques adjacentes (Wang, 2010). Même si cette source de thêta est la plus documentée actuellement, elle ne semble pas être la seule dans le cerveau. D'autres sources à l'origine de ce rythme prennent place au niveau du cortex. Un rythme thêta majeur est notamment présent au niveau du cortex frontal médian. Plusieurs régions pourraient être à l'origine du thêta fronto-médian (Raghavachari et al., 2006). Il semble provenir du cortex frontal et du CCA.

Sasaki et coll. ont été les premiers à chercher une localisation de la source du thêta fronto-médian en couplant les techniques de MEG et d'EEG. Ils suggèrent de multiples sources frontales qui, sommées, engendrent un maximum au niveau médian (Sasaki et al., 1996). Asada et coll. en 1999 en utilisant également un couplage MEG/EEG ont proposé deux sources, l'une dans les régions préfrontales médianes superficielles et l'autre dans le CCA (Asada et al., 1999). D'autres études ont également amené à une localisation de source du thêta frontal dans le CCA chez l'Homme (Gevins et al., 1997, Onton et al., 2005, Sauseng et al., 2007). Enfin, l'équipe de Tsujimoto chez le singe a localisé le générateur du rythme thêta dans le CCA rostral et le cortex préfrontal avec une augmentation de la puissance dans ces régions en pré et post-mouvement avec un deuxième pic d'activité si le mouvement était récompensé (Tsujimoto et al., 2006). Ce rythme est présent en fonction du comportement et est modulé par les performances.

### **b) Rôle dans la synchronisation longue distance avec implication du CPF**

En 2010, Kawasaki et coll., mettent en évidence lors de l'utilisation de la mémoire de travail une synchronisation longue distance entre les aires corticales postérieures et le cortex frontal (voir figure 60). Une synchronisation locale dans l'alpha intervient dans le stockage en mémoire au niveau des aires sensorielles puis alpha-thêta pour l'intégration fonctionnelle (Kawasaki et al., 2010).



**Figure 60 (Kawasaki et al., 2010).** Illustration schématique de manipulation de la mémoire de travail des représentations auditives et visuelles. L'information est stockée dans des régions postérieures, spécifiques de la modalité, avec des rythmes alpha. Pour la manipulation des représentations, l'alpha de ces régions interagit avec un rythme thêta et ces régions se connectent aux régions exécutives frontales via le thêta, où l'information pertinente est stockée.

Des activités au niveau de la bande de fréquence thêta sont générées chez le singe dans les aires 9 et 32 (CPFDl et CCA) lors de la réalisation de différentes tâches comportementales. Les oscillations thêta dans l'aire 9 et 32 sont synchronisées (voir figure 61) et corrélées de façon constante au cours des essais lors d'une tâche de mouvements de la main auto-générés (Tsujimoto et al., 2006) ou de tâche de « S1-S2 » avec différentes variantes dans lesquelles l'animal doit effectuer un mouvement à un moment précis (Tsujimoto et al., 2010). Ces études ont été réalisées dans l'optique d'obtenir un bon modèle animal d'analyse des activités (Fm)thêta présentes chez l'Homme lors de différentes tâches impliquant l'attention ou la mémoire de travail. L'augmentation progressive de la puissance du thêta dans les deux régions en anticipation du mouvement et l'augmentation transitoire suivant l'obtention de la récompense vont dans ce sens, avec une implication de ce rythme dans l'attention pré-mouvement et lors de la détection du feedback.

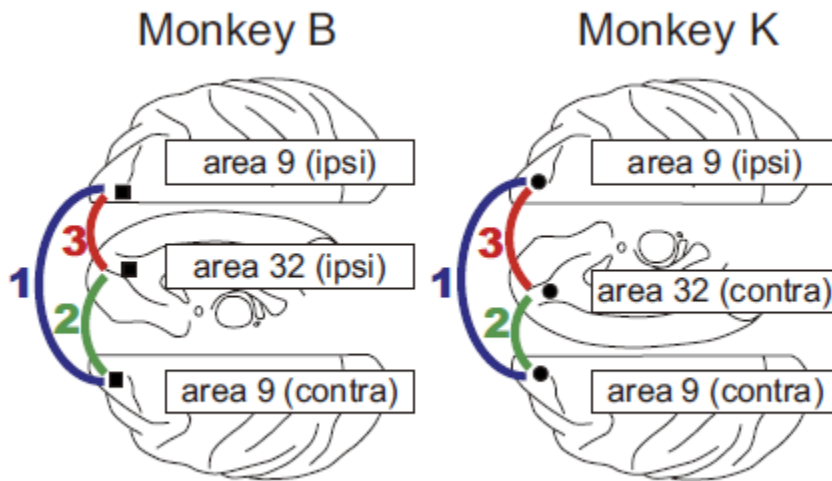


Figure 61 (Tsujimoto et al., 2006). Les aires 9 et 32 sont synchronisées pour les deux singes au cours de la tâche.

### c) **Influence du thêta hippocampal sur l'activité des neurones du cortex préfrontal**

Les régions préfrontales médianes peuvent générer du thêta lors de certaines conditions. Il semble que cette activité soit couplée à l'activité thêta venant de l'hippocampe via les fortes connexions liant ces deux structures. Plusieurs générateurs d'oscillations thêta semblent exister dans le cerveau, permettant de lier l'intégration des informations du système limbique avec celles du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du néocortex (Knyazev, 2007). Ces activités sont corrélées avec des variables comportementales, cognitives et émotionnelles. Siapas et coll. en 2005 montrent qu'une large proportion des cellules du préfrontal enregistrées chez le rat sont modulées par la phase du rythme thêta de l'hippocampe lors de la réalisation de tâches comportementales de mémoire de travail spatiale ou d'exploration (voir figure 62). De façon intéressante les LFP ne présentent de rythme thêta qu'au sein de l'hippocampe et non pas dans le CPF (Siapas et al., 2005). L'activité thêta LFP du CPFm est typiquement plate lors de thêta hippocampal soutenu (Jones and Wilson, 2005, Sirota et al., 2008) sauf pendant des périodes transitoires où la cohérence dans le thêta entre hippocampe et CPFm est augmentée et corrélée avec l'augmentation de puissance du thêta hippocampal. Ceci va dans le sens d'une conduction du thêta hippocampal aux régions préfrontales. Une explication possible pourrait venir de l'arrangement des cellules pyramidales au sein du CPF ne permettant pas de sommation de courant détectable (Jensen, 2005). Un décalage de 50 ms entre la synchronisation des deux structures va dans le sens d'une influence de l'hippocampe sur le CPF.

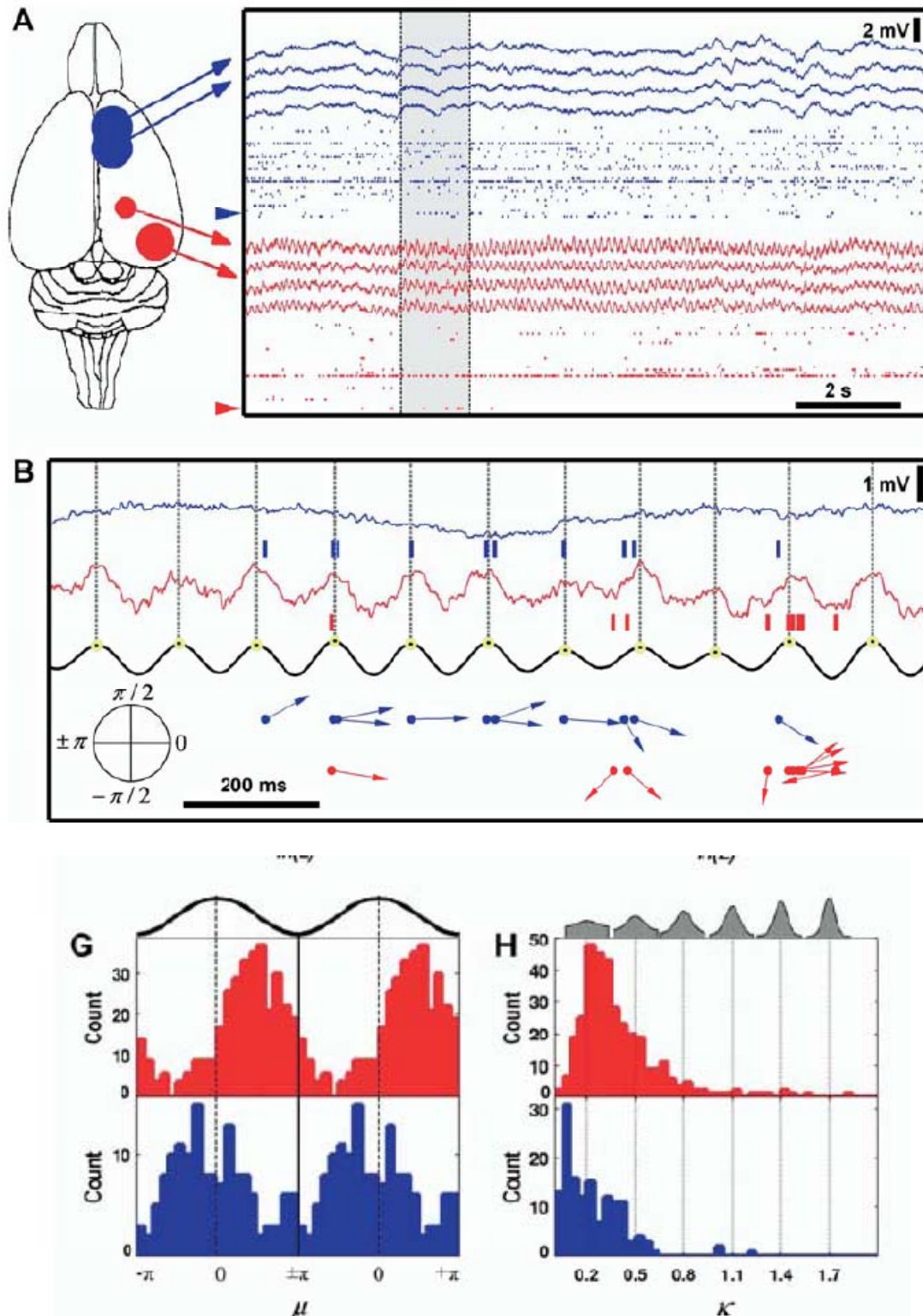
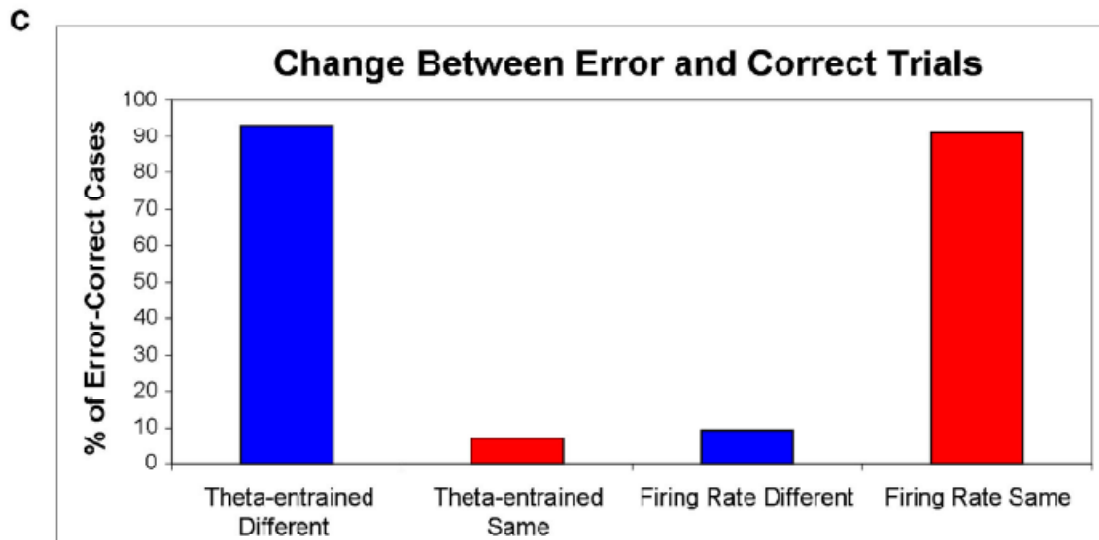


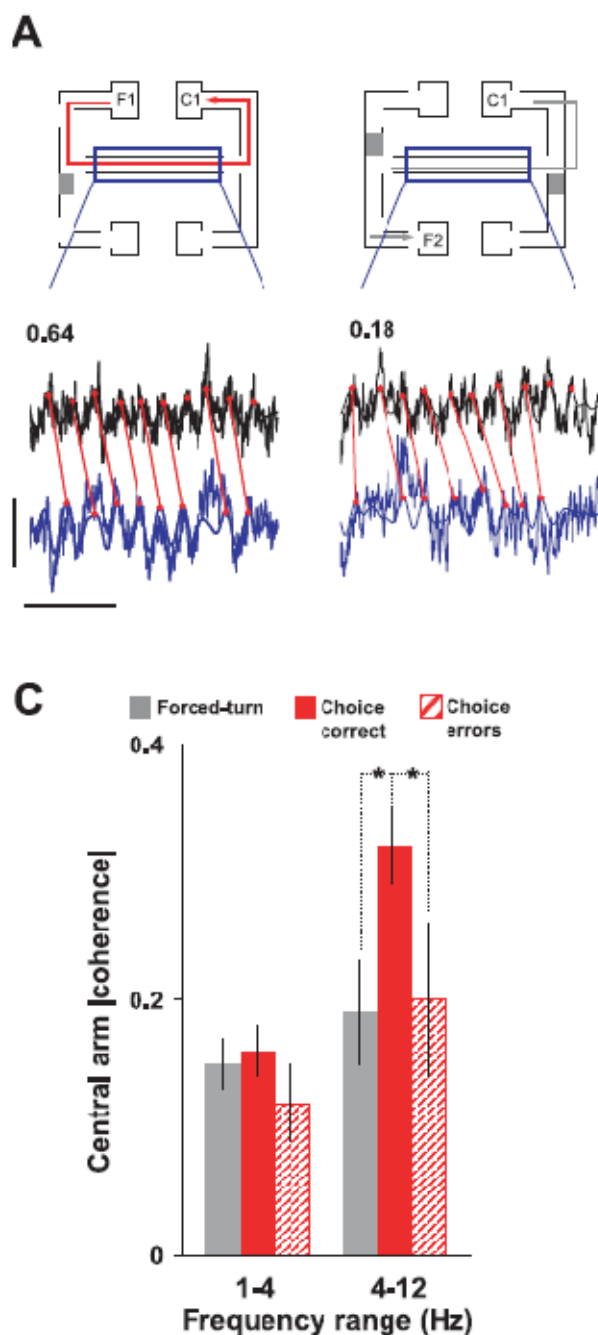
Figure 62 (Siapas et al., 2005). A. Enregistrements simultanés de 4 LFP et 35 neurones unitaires dans le cortex préfrontal (en bleu) et de 4 LFP et 37 neurones dans l'hippocampe (en rouge). B. Agrandissement de la région grisée de A pour les deux neurones marqués d'une flèche. La courbe noire représente le LFP hippocampal filtré dans le  $\theta$  (4-10Hz). Même si le  $\theta$  ne semble pas visible dans le cortex préfrontal, il est clair que les neurones de cette région sont en phase avec le rythme  $\theta$  hippocampal. G et H. Modulation de la décharge neuronale (à gauche) d'un neurone de l'hippocampe (en haut) et du cortex préfrontal (en bas) par le rythme  $\theta$  hippocampal.



**Figure 63 (Hyman et al., 2010).** Changements de comportement des cellules du CPFm entre les essais incorrects et corrects. Alors que le taux de décharge ne varie pas pour la majorité des neurones, l'entraînement par le rythme thêta est lui bien distinct en fonction des performances.

Des cellules au sein du CPF médian chez le rat sont modulées par le rythme thêta hippocampal en lien avec le comportement. En effet, les cellules peuvent être modulées pour une direction seulement ou pour une tâche comportementale uniquement. Les cellules du CPF médian impliquées dans les tâches comportementales vont avoir une probabilité élevée d'être entraînées par le rythme thêta hippocampal. Ces cellules vont passer d'un comportement de décharge rythmique à non rythmique en fonction du comportement (Hyman et al., 2005). La modulation hippocampale peut venir d'excitations directes ou via le thalamus, ou encore d'une toute autre structure comme par exemple le CCA ou le striatum (Hyman et al., 2005). En 2010, les mêmes auteurs montrent chez le rat avec une tâche DNMS (delayed non-match to sample) que, lors d'erreurs, les cellules du CPF médian ne sont plus entraînées par le rythme hippocampal alors que leur taux de décharge reste lui inchangé (voir figure 63) (Hyman et al., 2010).

Jones et Wilson ont procédé à des enregistrements au sein de CA1 et du CPFm chez le rat. Une corrélation de la décharge des neurones existe entre les deux structures et augmente spécifiquement lors de mémoire de travail spatiale dans un réseau de prise de décision. Une augmentation du couplage dans la bande de fréquence thêta (4-12Hz) prend place lorsqu'un choix libre doit être fait plus que lors de choix forcés (voir figure 64) (Jones and Wilson, 2005).

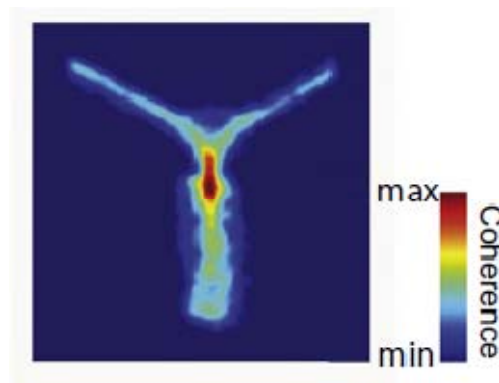


**Figure 64 (Jones and Wilson, 2005).** En haut, LFP brut issu du CA1 (noir) et CPFm (bleu) lors de la traversée du bras central en condition choix (à gauche) et virage forcé (à droite) et la cohérence associée entre les deux régions dans le 4-12Hz. En bas, cohérences moyennes du delta (1-4Hz) et du thêta (4-12Hz) moyennées à travers les essais et animaux pour les choix forcés, les choix corrects et les choix erronés.

Benchenane et coll. en 2010 testent si la cohérence oscillatoire entre l'hippocampe et le CPF médian joue un rôle dans la formation de mémoire et l'acquisition des règles. Deux règles sont associées à un labyrinthe en Y, la première consiste à choisir le bras droit pour être récompensé, la deuxième à choisir le bras allumé. Une modulation des cellules du CPFm par



le thêta hippocampal est observable pendant les tâches. La cohérence hippocampo-préfrontale dans le thêta atteint son maximum au point de décision du labyrinthe (voir figure 65) et est plus forte lorsque la règle est acquise. Ainsi cette synchronisation est prédictive du taux de performance de l'animal (Benchenane et al., 2010). L'application locale de dopamine dans le CPFm chez l'animal anesthésié reproduit les mêmes changements de cohérence, suggérant une implication de ce neurotransmetteur connu pour jouer un rôle dans l'apprentissage. Il est important de rappeler que l'activité des neurones dopaminergiques reflète le codage de l'erreur de prédiction. Ainsi, le maximum de cohérence au point de décision quand la règle est connue, c'est-à-dire en situation de forte certitude d'obtention de la récompense, pourrait être régulé par la dopamine.



**Figure 65 (Benchenane et al., 2010).** « Carte de cohérence ». Cohérence thêta hippocampe-préfrontal moyennée enregistrée à chaque point du labyrinthe. Le maximum de cohérence est observable au point de décision.

Lors de comportements associés au rythme thêta comme la course et le sommeil paradoxal, la décharge des cellules préfrontales est modulée par le rythme thêta hippocampal, et ce, pour un plus grand nombre de cellules que dans le cortex pariétal. Au sein du cortex préfrontal, un plus grand nombre d'interneurones (46%) que de cellules pyramidales (28%) sont entraînées par le thêta (test de Rayleigh). Les deux types de cellules montrent une préférence de phase pour le pic et la phase descendante du cycle thêta issu de CA1 (Sirota et al., 2008), voir figure 66). On constate également une modulation de la puissance du gamma, périodiquement, entraînée par le rythme thêta de l'hippocampe. Il est important de noter que ce rythme thêta est présent aussi au sein du CPFm (voir figure 67). Il pourrait donc y avoir une communication des deux structures via le rythme thêta avec une modulation locale du gamma par le thêta.

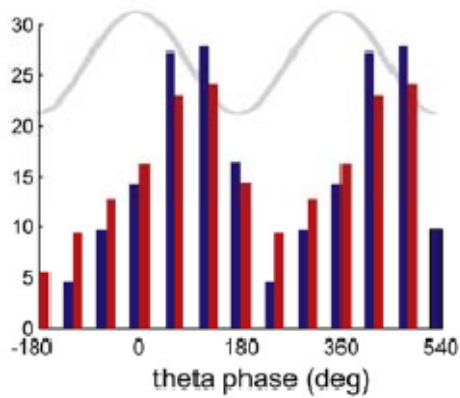


Figure 66 (Sirota et al., 2008). Modulation des cellules pyramidales (rouge) et des interneurons (bleu) du CPFm sur le thêta hippocampal de CA1.

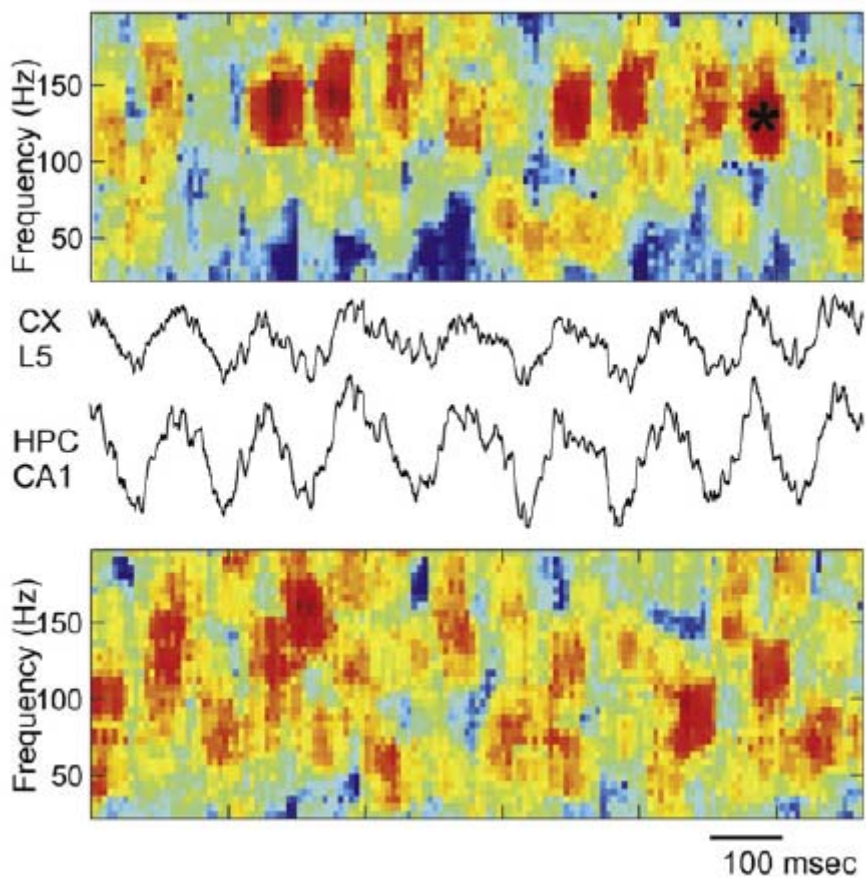


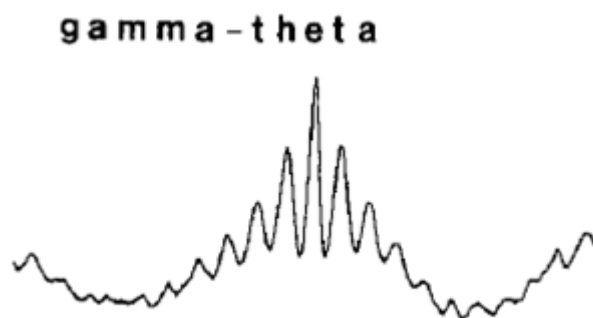
Figure 67 (Sirota et al., 2008). Portion des LFP issus du CPFm (en haut) et de l'hippocampe (en bas) avec spectrogrammes associés. On constate une variation de l'activité gamma du CPFm avec le cycle du thêta.

D'autres études ont rapporté que des cellules du cortex cingulaire pouvaient également être modulées par le rythme thêta (Leung and Borst, 1987, Colom et al., 1988, Burgess and Gruzelier, 2000).

### 3. Interactions LFP entre différentes fréquences

#### (1) *Thêta/Gamma*

Comme nous venons de le voir, l'amplitude des oscillations gamma peut varier avec la phase des oscillations thêta (Sirota et al., 2008). Ce phénomène de « nesting » des hautes fréquences sur les basses a déjà été décrit à la suite de travaux antérieurs chez le rat (voir figure 68) (Bragin et al., 1995, Jensen, 2006, Sirota et al., 2008, Tort et al., 2009), chez le singe (Lakatos et al., 2005), ainsi que chez l'Homme (Canolty et al., 2006, Axmacher et al., 2008). L'idée émergente est que les interactions entre le thêta et le gamma permettent la création de réseaux à grande échelle nécessaire au processus d'apprentissage (Jutras and Buffalo, 2010). Tort et coll. en 2009 montrent ainsi chez le rat dans la région CA3 de l'hippocampe que l'amplitude du gamma est d'autant modulée par la phase du thêta que l'apprentissage est avancé (Tort et al., 2009).



**Figure 68 (Bragin et al., 1995) Activité large bande moyennée, alignée sur les pics de gamma dans l'hippocampe enregistrée chez le rat. Une modulation de la puissance gamma par le rythme thêta apparaît clairement.**

Des patients en attente de chirurgie ont été testés sur plusieurs tâches sensorielles, motrices et cognitives. Il ressort de ces enregistrements par EcoG, une modulation de la puissance gamma par la phase du thêta (voir figure 69). Parmi toutes les tâches et les sujets, le couplage entre fréquences le plus important avait lieu entre le thêta et le haut gamma (80-150Hz) et était significatif. Les amplitudes les plus importantes de gamma semblent apparaître dans le creux du thêta pour les électrodes présentant un fort couplage. Plus la puissance thêta est élevée, plus les amplitudes haut gamma ont une forte préférence de phase. La force du couplage

thêta/gamma dépend donc de la phase thêta aussi bien que de la puissance thêta (la force du couplage peut donc être modulée par l'ajustement de la puissance du thêta localement dans une région corticale). Au contraire la force de ce couplage n'est que très peu corrélée (voire négativement) avec l'amplitude du gamma, traduisant deux dimensions indépendantes de l'activité cérébrale. Il est important de noter que les patrons de couplage sont tâches dépendantes et reproductibles (Canolty et al., 2006).

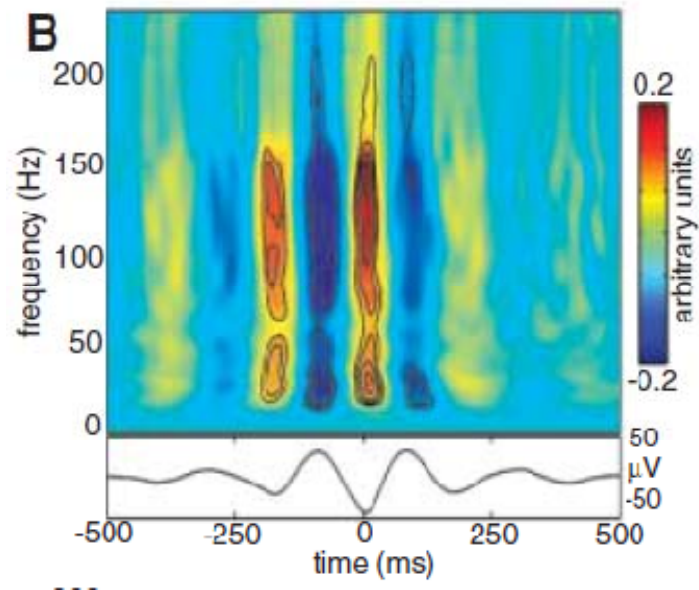
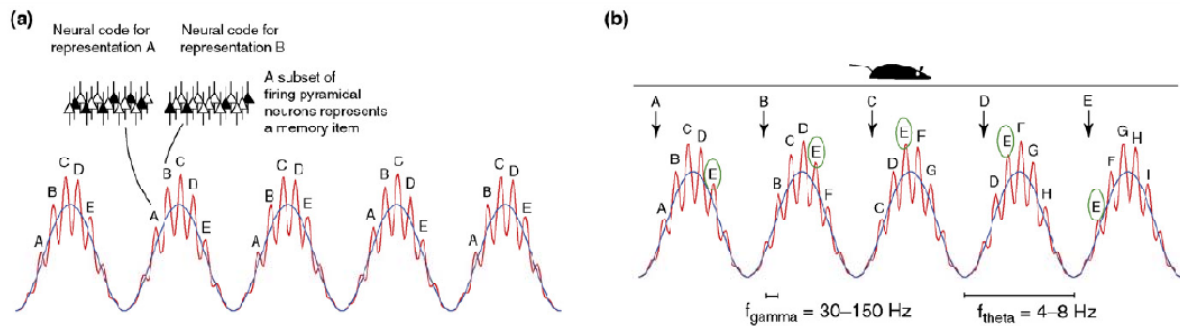


Figure 69 (Canolty et al., 2006). Exemple de la modulation de la puissance gamma par la phase du thêta sur une électrode du gyrus frontal médian antérieur.

L'idée d'un codage de phase a été associée à ce couplage thêta/gamma. Cette hypothèse a été proposée par Lisman et Idiart (figure 70a) qui ont créé un modèle dans lequel les activités gamma associées au stockage en mémoire d'un item arrive toujours au même moment sur le cycle thêta. Ainsi, sur un cycle thêta peuvent être codés jusqu'à 9 items en accord avec l'empan attribué à l'Homme (Lisman and Idiart, 1995). Sur la figure 70b est schématisé le modèle d'avance de phase élaboré par Jensen et Lisman en 1996, expliquant le codage de la spatialité des cellules de lieu dans l'hippocampe. Dans ce modèle, une position est codée par un burst de gamma placé sur le cycle thêta. Plus le rat avance, plus le gamma représentant une position donnée va arriver tôt sur le cycle thêta, et ce jusqu'à disparaître lorsque l'animal a atteint la position représentée par ce burst gamma (Jensen and Lisman, 1996).



**Figure 70 (Jensen and Colgin, 2007). Illustration des modèle de codage par temporalité de la mémoire de travail (à gauche) et de la spatialité (à droite).**

Deux classes d'interneurones gabaergiques *Fast* et *Slow* pourraient être à l'origine de la génération et de l'interaction entre les rythmes gamma et thêta au sein de l'hippocampe (White et al., 2000).

Une hypothèse de hiérarchie oscillatoire a été émise (Lakatos et al., 2005, Lakatos et al., 2008) dans laquelle la phase d'une basse fréquence va moduler l'amplitude d'une fréquence plus élevée, et ce, en cascade. Ainsi la phase du delta va moduler l'amplitude du thêta, et la phase du thêta va moduler l'amplitude du gamma (voir figure 71). Les résultats présentés ici proviennent des différentes couches du cortex auditif de singe éveillé stimulé par différents sons (Lakatos et al., 2005).

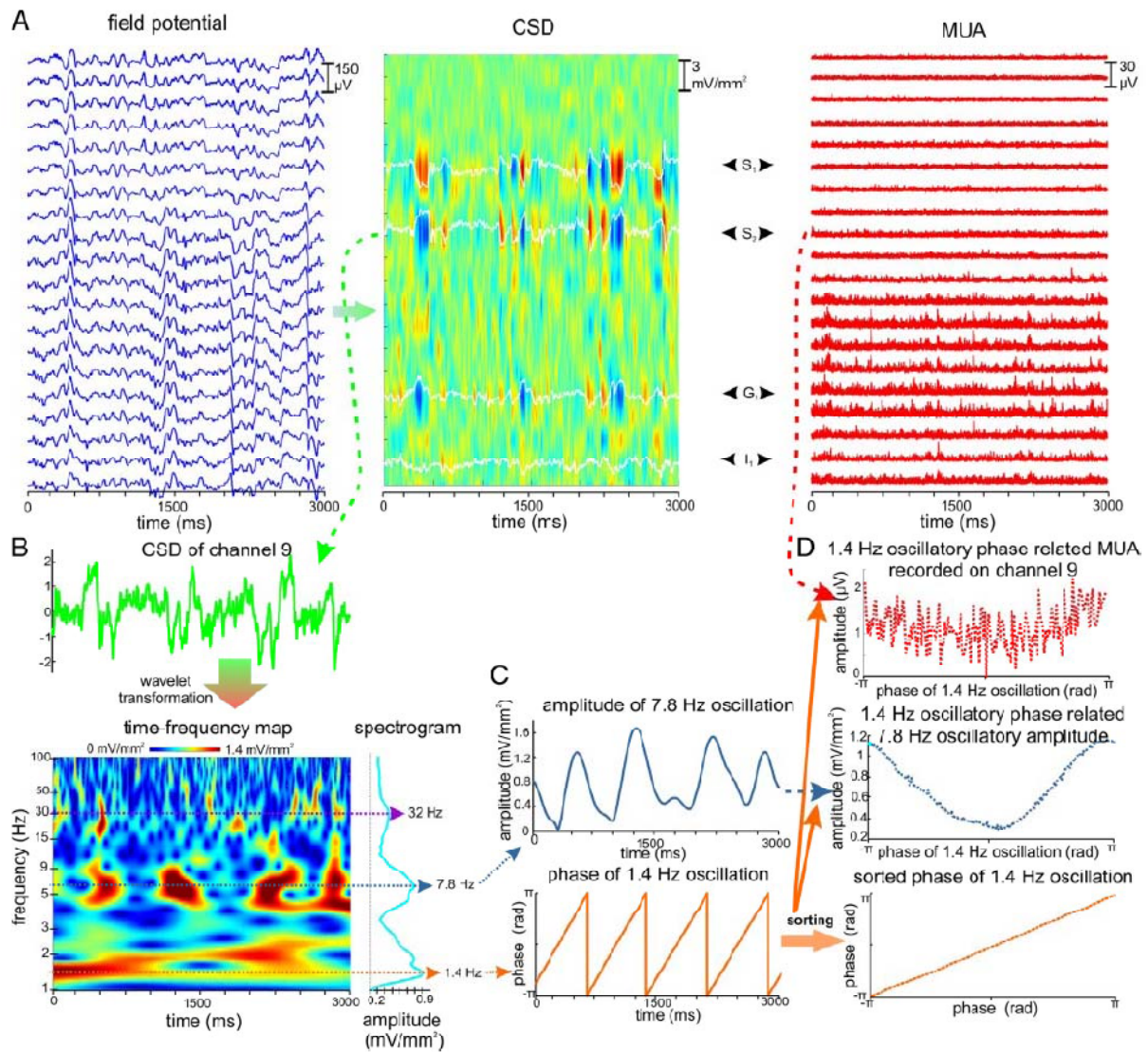


Figure 71 (Lakatos et al., 2005). A. 3 s d'enregistrement de LFP (bleu) et d'activités multiunitaires (MUA, rouge) spontanés, avec CSD pour localiser la source des oscillations. B. Signal supragranulaire avec spectrogramme révélant 3 fréquences particulièrement actives. C. Amplitude du  $\theta$  (en haut) et phase du  $\delta$  (en bas) et la modulation du premier par ce dernier (à droite).

## (2) *Gamma beta*

Des interactions entre les fréquences beta et gamma ont aussi été rapportées (Friston, 1997, von Stein et al., 2000, Palva et al., 2005) et modélisées (Kopell et al., 2000, Buzsaki, 2006).

Ainsi, Friston a montré un gamma frontal corrélé à un beta pariétal pendant le mouvement de la main (Friston, 1997). Von Stein montre une cross-cohérence entre le gamma de l'aire 17 et le beta de l'aire 7 (figure 72), uniquement lors des essais « go » d'une tâche de « go/no-go » (von Stein et al., 2000).

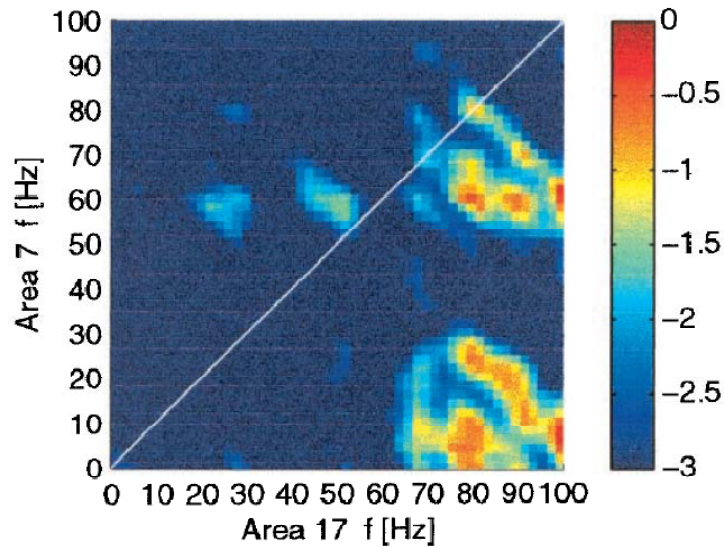


Figure 72 (von Stein et al., 2000). Couplage de phase entre différentes fréquences. La cross-bicohérence a été calculée entre les signaux de l'aire 17 et de l'aire 7 lors du stimulus « go ». Le pic présent en bas à droite représente un couplage significatif entre le gamma de l'aire 17 et la bande de fréquence 0-30Hz de l'aire 7.

Palva et coll., montrent en MEG que des synchronies de phases cross-fréquences robustes sont présentes chez l'Homme de 3 à 80Hz. La tâche de calcul mental réalisée demande de retenir et d'additionner des items de mémoire de travail, ceci engendrant une augmentation la synchronisation des oscillations alpha (10Hz), beta (20Hz) et gamma (30-40Hz). Ces tâches augmentent la synchronisation intra-fréquence classique de ces oscillations avec un patron spatial des synchronisations alpha, beta et gamma distincts et séparés des patrons de synchronisation cross-fréquences. De plus, la force de la synchronisation est dépendante de la tâche. En effet, si on augmente la charge de la tâche, la synchronisation devient plus forte, particulièrement entre le gamma et l'alpha (Palva et al., 2005).

Les interactions entre rythmes corticaux sont multiples et sont essentielles à une communication efficace entre régions corticales coopérant lors de l'utilisation de fonctions cognitives quelque soit le niveau de complexité. Les oscillations concernent des réseaux de tailles très différentes, du niveau microscopique (à l'échelle du neurone) à un niveau macroscopique lorsqu'il s'agit de la synchronisation d'un réseau distribué composé d'aires corticales distantes.

# Partie II

---

## *TRAVAUX EXPERIMENTAUX*

Mes travaux de thèse visent à mieux comprendre le fonctionnement et les interactions du CCA et du CPFdl au sein de la boucle du contrôle cognitif. Pour étudier ces processus nous travaillons avec un modèle animal de primate non-humain : le macaque rhésus. Une grande partie de mon travail de thèse a été de conditionner des singes à réaliser différentes tâches comportementales élaborées dans le but de permettre l'étude de différents paramètres liés à l'évaluation de l'action et à la prise de décision. En parallèle de ce conditionnement, les analyses de signaux LFP que j'ai effectuées ont été principalement menées sur des données pré-acquises au sein de l'équipe. Dans un premier chapitre, je décrirai une partie de mes travaux qui a consisté en l'élaboration d'une tâche expérimentale et au conditionnement associé, mais qui n'ont pu aboutir. Les chapitres suivants seront composés par les études auxquelles j'ai participées (chapitre II à IV) et qui ont été publiées pendant ma thèse (II et IV) ainsi que par les travaux majeurs en phase d'achèvement (chapitre V).

Les rythmes rapides comme le gamma sont appropriés à la synchronisation d'assemblées de cellules fonctionnellement liées pour une intégration de l'information locale alors que les rythmes plus lent comme le beta ou le thêta semblent intervenir dans le liage des assemblées situées dans des régions distantes permettant ainsi la création de réseaux fonctionnels distribués nécessaire à une intégration d'un niveau de complexité plus élevé. De tels réseaux ont déjà été mis en évidence chez le singe. Par exemple, un réseau oscillant dans le beta au sein du cortex préfrontal latéral (Liang et al., 2002) apparaît lors de la préparation et l'anticipation de la présentation d'un stimulus indiquant qu'une action doit être effectuée, avec l'idée d'un rôle d'une telle synchronisation dans la modulation de type top-down des aires de traitement en amont. Les travaux de Tsujimoto sur le CCA et le CPFL ont révélé une synchronisation de ces deux aires dans la bande de fréquence thêta lors de différentes tâches comportementales (Tsujimoto et al., 2006, Tsujimoto et al., 2010).

Dans le but d'étudier le fonctionnement du CCA et du CPFL au sein de la boucle de contrôle cognitif et suivant les données de la littérature sur l'importance des comportements oscillatoires dans le fonctionnement de réseaux fonctionnels, nous avons choisi d'étudier les



activités gamma présentes au sein de chaque région ainsi que les cohérences plus basses fréquences pouvant lier ces deux aires corticales lors de processus de prise de décision.

Dans un premier temps, mes travaux ont porté sur l'étude de l'activité du CCA lors d'évaluation des actions. Ces travaux ont abouti notamment sur la publication d'un article dans *Neuron* en 2008 présentant une activité gamma au sein de cette région lors de la détection de feedback sous condition qu'ils soient pertinents pour l'adaptation du comportement. Lorsque l'issue de la séquence d'action est optimale et connue, on peut voir une avance de cette activité du moment du feedback vers le début de l'essai (Quilodran et al., 2008).

Ensuite, j'ai procédé à l'analyse des latences d'émergences d'activité gamma à partir d'enregistrements simultanés dans le CCA et le CPFdl ce qui nous a permis d'étudier les séquences d'activation de ces deux acteurs dans l'évaluation et la planification de l'action. Les résultats de ces recherches sont actuellement soumis à la publication. Ils rapportent une activation précoce du CCA suivie par une activation plus tardive du CPFdl lors d'erreurs uniquement.

La présence bien marquée de rythme beta dans nos résultats autour de l'obtention des récompenses dans le CCA et le CPFdl nous a mené à poser l'hypothèse d'une communication entre ces deux régions frontales dans cette bande de fréquence. Nous avons donc cherché quels liens pouvaient exister entre les basses fréquences des deux régions d'intérêt. Nous avons procédé à des analyses préliminaires de corrélation d'amplitude, synchronisation et cohérence du beta. Enfin, les études récentes parues sur les modulations des cellules du cortex préfrontal par des rythmes thêta de l'hippocampe nous ont également permis de confirmer la pertinence de nos recherches en cours sur les liens entre activités LFP basses fréquences et décharges unitaires en intra et inter régions. Le thêta semble de plus être généré non seulement au niveau de l'hippocampe mais également au niveau du CCA et d'autres régions frontales encore mal définies.

La partie expérimentale sera rédigée en anglais car composée de deux articles publiés et de travaux en cours destinés également à la publication.

**IV. Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior  
Cingulate Cortex**

# Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex

René Quilodran,<sup>1,2</sup> Marie Rothé,<sup>1,2</sup> and Emmanuel Procyk<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Inserm, U846, Stem Cell and Brain Research Institute, 69500 Bron, France

<sup>2</sup>Université de Lyon, Lyon 1, UMR-S 846, 69003 Lyon, France

\*Correspondence: [procyk@lyon.inserm.fr](mailto:procyk@lyon.inserm.fr)

DOI 10.1016/j.neuron.2007.11.031

## SUMMARY

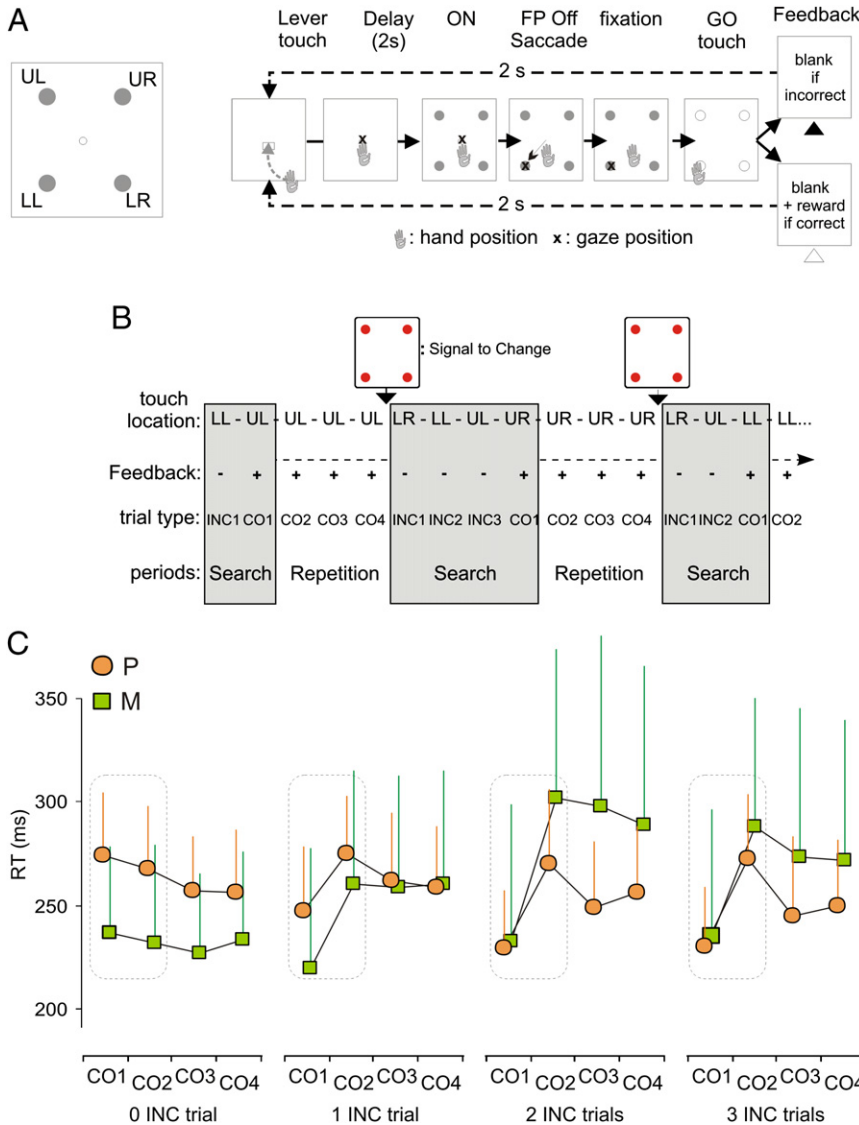
Rapid optimization of behavior requires decisions about when to explore and when to exploit discovered resources. The mechanisms that lead to fast adaptations and their interaction with action valuation are a central issue. We show here that the anterior cingulate cortex (ACC) encodes multiple feedbacks devoted to exploration and its immediate termination. In a task that alternates exploration and exploitation periods, the ACC monitored negative and positive outcomes relevant for different adaptations. In particular, it produced signals specific of the first reward, i.e., the end of exploration. Those signals disappeared in exploitation periods but immediately transferred to the initiation of trials—a transfer comparable to learning phenomena observed for dopaminergic neurons. Importantly, these were also observed for high gamma oscillations of local field potentials shown to correlate with brain imaging signal. Thus, mechanisms of action valuation and monitoring of events/actions are combined for rapid behavioral regulation.

## INTRODUCTION

Exploring is of primary importance for adapting to challenging situations, constructing novel internal maps, and developing the value of each choice in the context of new environments. Defining when exploration should be terminated is crucial as well. This refers to the ability of efficient adaptive systems to optimize performance and regulate the shift between exploring for rewards and exploiting known resources. The speed of adaptation is a key issue (Kawato and Samejima, 2007). Solutions emerge with models that alternate between flexible or controlled behavioral adaptations and poorly flexible long-term habituations (Daw et al., 2005a, 2005b; Doya, 2002; Sutton and Barto, 1998). One main difference between the two controls on behavior is the strong or weak impact of a particular outcome on the evaluation of the action that produced it (Daw et al., 2005b). An outcome can trigger immediate adaptation, as observed in many conditional protocols, or be used as just a piece of evidence weighted against recent reward history (Kennerley et al., 2006). Information issued from outcomes can either be used as positive and

negative assessments of action value and/or as triggers to change or repeat a response. Where in the brain and how information about outcomes participates in fast action valuation and in shifting between behavioral modes is a central question.

Aston-Jones and Cohen recently proposed that a set of frontal areas (namely the anterior cingulate cortex [ACC] and the orbito-frontal cortex [OFC]) might have a key role in producing signals used to control the balance between exploratory and exploitative behavior (Aston-Jones and Cohen, 2005). The proposition is based on the hypothesis that OFC and ACC are critical players for processing rewards and costs, respectively. However, the role of these structures is still in debate. We focus on ACC functions, but see Rushworth and colleagues for a recent comparative review (Rushworth et al., 2007). The ACC has been reproducibly reported to activate during adaptive behavior and to shift activity between exploratory and exploitative behaviors (Procyk et al., 2000; Walton et al., 2004). The debates over ACC functions have often focused on its involvement and specificity in detection and evaluation of errors and/or conflict in processing. Holroyd and Coles proposed that ACC monitors behavioral errors based on negative prediction errors. The negative evaluation of performance would take place either at the level of motor response or at the level of external feedback indicating errors (Amiez et al., 2005; Holroyd and Coles, 2002). Some neurons in ACC code for a unidirectional error signal, a signal that could be dependent on dopaminergic afferences. This refers to the role of the dopaminergic system in reinforcement learning mechanisms by which prediction errors are used as teaching signals for neural plasticity (Schultz, 2006). Although numerous works have supported a role for ACC in error monitoring, other authors emphasize reports of ACC activation independent of error commission (Botvinick et al., 2004). Indeed, recent work showed mid-frontal event-related potentials possibly produced by the ACC and related to correct performance or to reward gain (Gehring and Willoughby, 2002; Vidal et al., 2003). Cohen and colleagues propose that ACC reacts whenever the current task induces conflict in processing for response selection, or even for feedback detection (Botvinick et al., 2004). The conflict-monitoring theory suggests that the expectancy violation due to the detection of an unexpected feedback can be conceived as a conflict. This formulation is in some aspects similar to the one invoking prediction errors. More recently, Rushworth and coworkers concluded that the ACC is critically involved in detecting both positive and negative outcomes for the purpose of action valuation, in other words, in a function that encompasses feedback detection and value adjustment (Rushworth



**Figure 1. Behavioral Task and Performance**

The animal had to search by trial and error for the correct target.

(A) A trial starts with a touch on the lever and onset of central fixation spot. After a delay period with eye fixation on the central spot, all four targets switched on, and the animal made a saccade toward and touched one of them. All targets switched off, and the feedback was given (no reward: negative, black arrowhead; reward: positive, white arrowhead).

(B) Example: In the first problem, the monkey discovered the solution (UL) in two trials (search period). After discovery, the animal was allowed to repeat the response (repetition period) (–, no reward; +, reward; INC, incorrect; CO, correct).

(C) Average reaction times (RT) for target touches (for monkeys M and P; 28 sessions each). RT for CO1, CO2, CO3, and CO4 are shown for problems with different search length (i.e., number of INC trials before the first correct CO1). Note differences for CO1 versus CO2 (paired t test on individual data; after 0 INC  $p < 0.05$ ; after 1, 2, and 3 INC  $p < 0.001$ ) and CO2 versus CO3 (after 0 INC  $p < 0.01$ ; after 1 INC  $p < 0.05$ ; after 2 and 3 INC  $p < 0.001$ ), but no significant differences for CO3 versus CO4 in both animals. Both animals show an effect of search length on the difference in RT from search to repetition [CO1-CO2; ANOVA; monkey M:  $F(3, 108) = 13.241, p < 0.00001$ ; monkey P:  $F(3, 108) = 10.693, p < 0.00001$ ]. Vertical lines indicate average error of the mean.

Here we assess the characteristics of ACC feedback-related activity during a trial-and-error protocol that involved different types of behavioral adaptations. The task alternates exploration and exploitation periods, with sharp transitions between the two. We show that ACC activity reports and discriminates different types of feedbacks, negative and positive,

et al., 2004; Walton et al., 2004). A recent experiment in monkeys described positive and negative reward prediction error signals in the ACC during learning (Matsumoto et al., 2007).

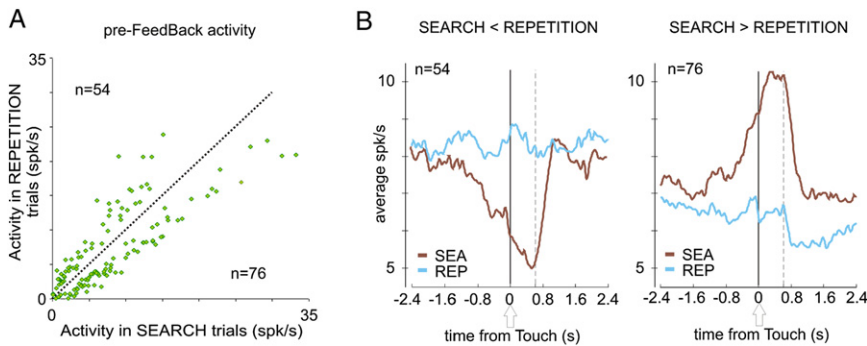
However, experiments in humans have revealed, using various cognitive tasks, tonic and phasic ACC activations that are difficult to reconcile with a pure reinforcement learning account of ACC function. For instance, ACC is activated in dual tasks and self-selection of actions (Kondo et al., 2004; Walton et al., 2004). Several authors have proposed that ACC might form part of a dedicated network involved in task maintenance or task control that is in the ensemble of processes involved in regulating task performance (Braver et al., 2003; Dosenbach et al., 2006; Johnston et al., 2007; Roelofs et al., 2006).

The question thus remains of whether ACC is purely involved in processing negative and/or positive signals, in which circumstances, and if it produces signals for adapting behavioral strategy and/or for evaluating actions through reinforcement learning mechanisms.

that relate to diverse adaptations. A shift of activity from positive feedback in exploration to trial initiations in exploitation suggests that these activities participate in action valuation.

**RESULTS**

We studied ACC unit activities and local field potential (LFP) oscillations during a task that alternates exploration (trial-and-error) and exploitation (repetition) periods and that manipulates outcome expectation and outcome valence. Two monkeys had to search by trial and error which of four simultaneously presented targets was associated with a reward (Figure 1A). In each trial, the animal had to choose a target by fixating and then touching it. Targets switched off 600 ms after the touch. A reward (positive feedback) was delivered if the correct target was chosen. No reward was given in case of an incorrect choice (negative feedback). Each block of trials (or problem) contained a search period (exploration) during which the animal was



**Figure 2. Pre-Feedback Population Activity**

Population data for 130 neurons showing statistically significant differences in pre-feedback activity (0 ms to 400 ms after the touch; ANOVA  $p < 0.01$ ) between SEARCH (INC and CO1) and REPETITION (COR) trials.

(A) The average epoch activity in the two periods plotted for each neuron shows two populations with higher or lower activity in search than in repetition periods.

(B) The population histograms for the two populations show the average search versus repetition effect. The dashed gray line indicates feedback onset.

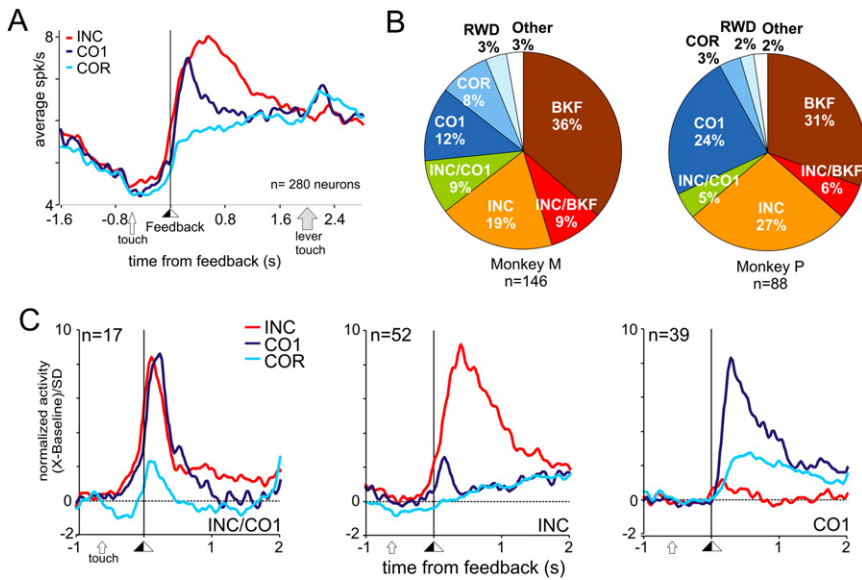
searching for the rewarded target and, after its discovery, a repetition period (exploitation) during which the correct response was repeated at least three times (Figure 1B). A visual signal (signal to change [SC]) at the end of the repetition period indicated the beginning of a new problem. The animal started a trial by touching a target (this target is subsequently named “lever”). The touch induced the onset of a fixation point that marked the initiation of the trial. Subjects were required to fixate the fixation point until target onset and fixate the target once selected by eye (see [Experimental Procedures](#)). Any break in fixation requirements resulted in trial cessation (break fixation error—negative feedback). During recordings, monkeys performed optimal searches, i.e., did not repeat incorrect trials (INC), and optimal repetitions. Changes in reaction times (RT) between search and repetition revealed a behavioral shift after the first reward (CO1) (Figure 1C; see Figure S1 online for detailed analyses) (Procyk and Goldman-Rakic, 2006; Procyk et al., 2000). Interestingly, the behavioral shift effect (difference between CO1 and CO2 trials) increased with the length of search periods (see figure legend). This originated from reduced RT in successive search trials for monkey P and from increased RT in CO2 for monkey M (ANOVA,  $p < 0.05$ ). Analyses of break fixations in repetition revealed that monkeys evaluated break of fixations as such and not as selection errors and suggested adaptations specific to these execution errors (see notes on performance in [Experimental Procedures](#)). Overall, behavioral data show that monkeys efficiently used each type of feedback.

### ACC Feedback-Related Unit Activity

Neural activity was recorded in the dorsal bank of the cingulate sulcus within or anterior to the rostral cingulate motor area (Figure S2). Analyses of 546 ACC unit activities (349 and 197 in monkeys M and P) recorded for sufficient numbers of trials revealed a majority ( $n = 280$ ; 51%) of neuronal activity with significant activation following feedback onset. Feedbacks were preceded by different levels of activity in search and repetition. 130 neurons out of 546 showed significant differences between search (INC and CO1) versus repetition (COR) trials (Figure 2). 64% of these cells also showed feedback-related activity. Individual examples are shown in [Supplemental Data](#). 58% of cells had higher activity in search trials. Pre-feedback changes occurred at different times before or after the touch on targets (Figure S3). Although some individual cells had increased event-related activity in repetition, on average the cell population showing higher activity in repetition than search revealed a global

reduction of neuronal activity during search in anticipation of feedbacks (Figure 2, center).

Computing the grand average over the 280 feedback-related activities clearly showed that both negative and positive feedbacks in search, but not positive feedback in repetition, induced increased ACC activity (Figure 3A). Note that the average activity is sustained after errors, but not after the first reward (CO1). We analyzed individual feedback-related data by separating four types of trials—incorrect (INC), first reward (CO1), reward in repetition (COR), and break of fixation (BKF)—by evaluating feedback preferences at the time of feedback and by grouping cells in different populations. The grouping procedure was performed on 234 cells (The analysis had two steps, one to detect significant activation for each feedback and one to group cells by their preference for feedbacks; this procedure was also compared to automatic hierarchical clustering Figure S6 and notes. Both methods gave similar results; the following proportions are issued from the first method—see [Experimental Procedures](#), [Figures S4 and S5](#), and [Supplementary Notes](#) for details and discussions.) The different populations were recorded in overlapping regions. The assessment of feedback preferences revealed a majority of ACC activities related to INC, CO1, and/or BKF feedbacks, indicating a bias toward processing feedbacks of search periods (exploration) or BKF feedbacks (Figure 3B). Major groups of ACC neurons were as follows. (1) Those that discriminated all feedbacks in search from positive feedback in repetition, regardless of whether outcomes in search were positive or negative. INC/CO1 neurons (7% in the two monkeys taken together) had increased activity for all INC feedbacks and the first reward (feedbacks in search) (Figure 3C, left; Figure 4A). Note that on average these activities started before feedback onset, which might relate to the anticipatory components of monitoring. (2) Conversely, COR neurons (6%) reacted only to rewards in the repetition period. These two groups probably concern a subpopulation of the activities reported to vary between search and repetition (Procyk et al., 2000). (3) Classically described error-related activity following incorrect choices (INC) represented 22% of the feedback-related population (Figure 3C, middle), i.e., 9.5% of total recorded neurons, as previously reported (Amiez et al., 2005; Ito et al., 2003). Of all feedback-related activities, 8% increased after BKF and INC and were classified as INC/BKF (Figure 3B). (4) 34% of feedback-related neurons were said to be BKF related (Figures 3B and 4B). (5) Most remarkably, a critical population reacted significantly only to the first reward (CO1) (17%). The same reward given in repetition (COR) elicited



**Figure 3. Populations of Feedback-Related Activity**

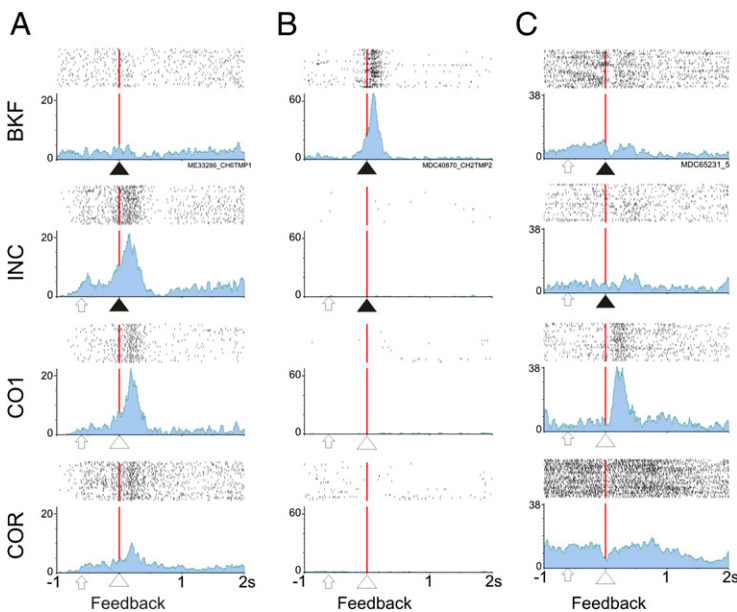
(A) The grand average unit activity for 280 feedback-related units shows average activation for CO1 and INC. Time of target touch and time of lever touch are indicated on the x axes. (B) Main types of feedback-related activity for each monkey. Note that most activities are related to uncertain feedbacks (break of fixation [BKF], INC, and CO1). Very few were specific to reward per se (RWD) or reward in repetition (COR). “Other” includes responses to CO1 and BKF, COR and BKF... (see Figure S5). The repartitions of types are not different in the two monkeys ( $\chi^2 = 7.6164$ ,  $df = 7$ ,  $p$  value = 0.3676). (C) Population histograms for three main categories aligned on INC, CO1, and COR.

no change in activity for these neurons (Figure 3C, right; Figures 4C and 7). Thus, this activity appears with the discovery of the correct target and the shift between search and repetition. The activity related to CO1 could be a reflection of positive prediction errors as describe for mesencephalic neurons. In such a case, CO1 responses should vary according to the probability to be rewarded, i.e., to the rank of CO1 trials in search periods. In other words, reward discovery in the first trial of search periods and reward discovery at the end of search periods (after targets have been eliminated by trial and error) should elicit different neural responses. A large majority (30 out of 31 neurons tested; 97%) of CO1 cells showed no effect of rank of the CO1 trial in search periods and thus did not vary according to prediction errors (ANOVA and Kruskal-Wallis,  $p < 0.05$ ) (Figures 5A and 5B). However, 4 out of 17 INC/CO1 neurons (23%) showed an effect. 3 of

these 4 neurons showed a progressive decrease of activity with the rank of CO1 trials (see an example in Figure 5C).

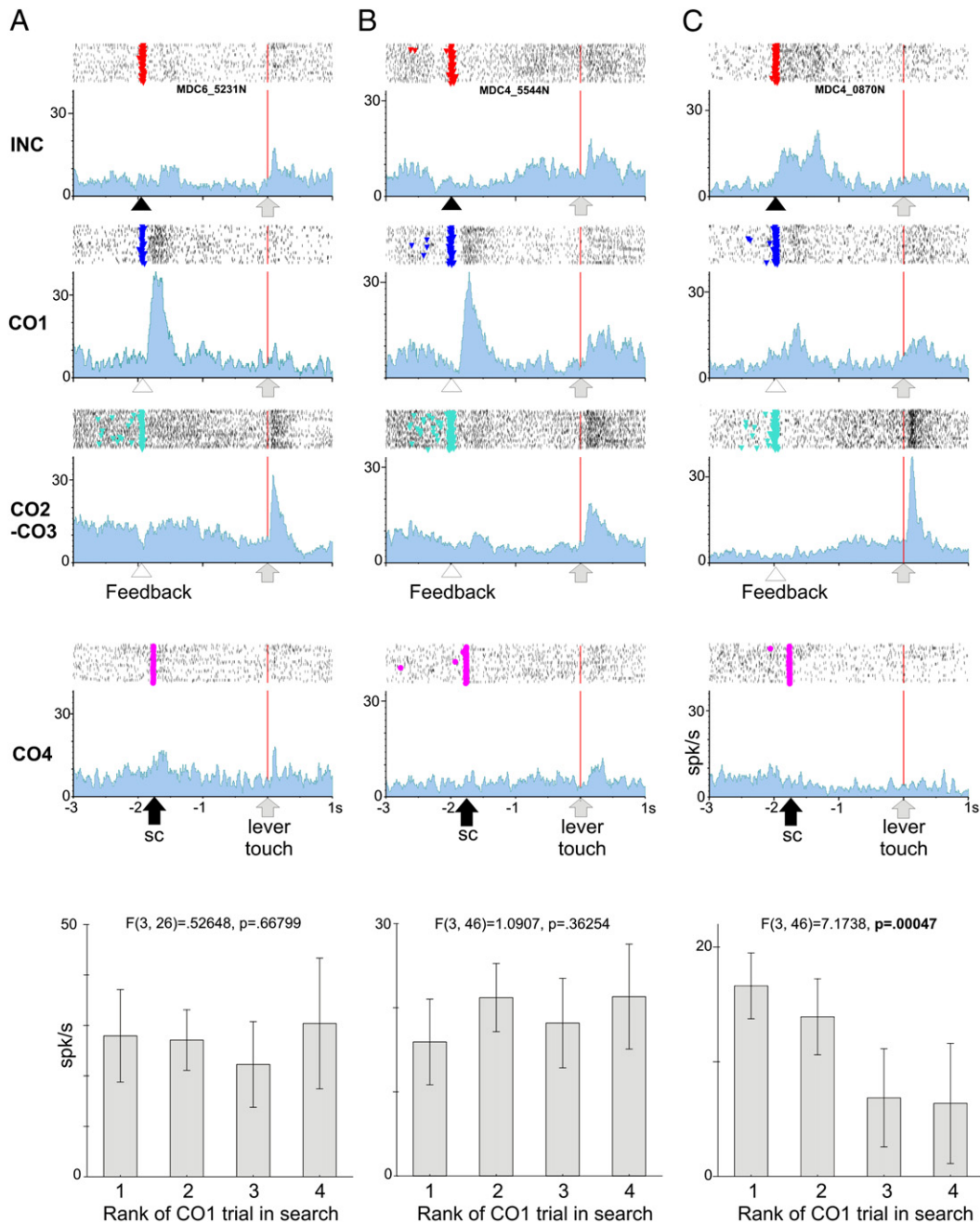
**Transfer of Feedback-Related Activity to Trial Initiation**

We further observed that 13.5% of feedback-related neurons ( $n = 38/280$ ) significantly increased their activity *after* the lever touch following a rewarded choice ( $>3$  SD from baseline before lever touch—see Experimental Procedures). The effect was also visible on grand average histograms (Figure 3A). We named this activity lever related, but note that the lever touch is immediately followed by fixation point onset that indicates trial initiation. Figure 5 shows three example units. Two of these units showed increased activity after the first correct feedback (panels A and B). This activity disappeared for COR trials, while activity at the initiation of the following trial increased. Interestingly, when the



**Figure 4. Examples of Feedback-Related Single Units**

Three examples coding for INC/CO1 (A), BKF (B), and CO1 (C). Histograms are aligned on feedback with rasters on top. Activity is shown for four different feedbacks indicated on the left of the figure. Arrowheads indicate negative (black) or positive (reward, white) feedbacks.

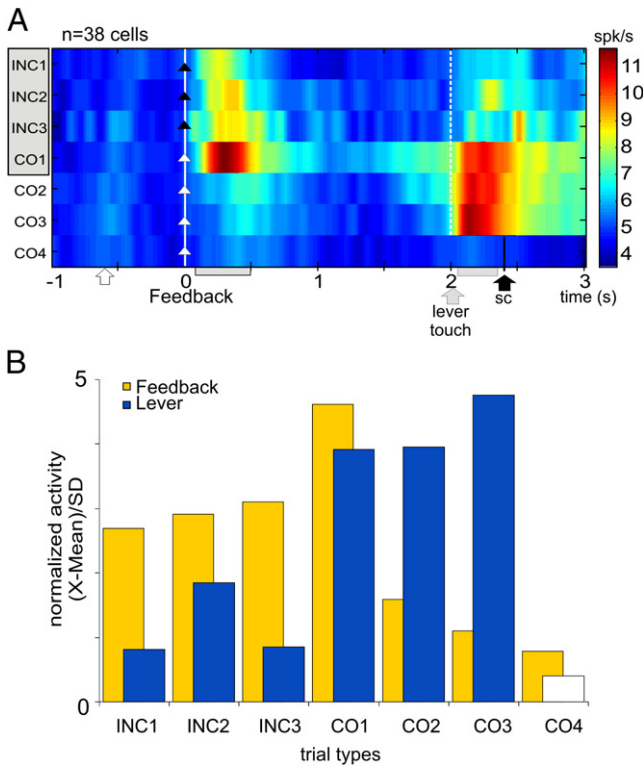


**Figure 5. Three Single-Unit Examples of Reinforcement-Related Signal Transfer**

The examples illustrate the transfer of feedback-related activity to lever-onset from the end of search (CO1) to repetition (CO2-CO3). Each column represents data for one single unit. Activity is aligned on lever touch. The three first rows present peristimulus histograms for INC, CO1, 2nd, and 3rd correct in repetition (CO2, CO3). In the fourth row, the activity is aligned on the lever that follows the signal to change activity (SC; upward black arrow), i.e., the first lever touch of a problem. Note that feedback-related activity disappears in repetition and that lever-related activity increases. However, the lever-related activity disappears as soon as the monkey enters a new search following the SC. In the last row, histograms of average activity measured for the four ranks of CO1 trials in search periods. Rank 1 corresponds to discovery in the first trial in search. Ranks 2, 3, and 4 correspond to discoveries after 1, 2, and 3 incorrect trials, respectively. Statistical values are the results of one-way ANOVAs. Error bars indicate 95% confidence intervals.

animals were informed of the termination of the repetition period (signal to change [SC]) and thus that a new correct target was to be found, the activity after the lever touch disappeared. These neurons ( $n = 38$ ) had higher lever-related responses after CO1

or COR rewards than after errors. They were selected without initial consideration for feedback-related activity. Remarkably, the average activity of these neurons revealed minor increases for incorrect feedbacks, a maximum peak for CO1 feedbacks, and no



**Figure 6. Signal Transfer in Population Activity**

(A) Population activity for the different types of trials in an average problem for neurons showing significant activity at the lever touch (color indicates mean firing rate). Trial types are presented chronologically from top to bottom. The feedback-related response observed in search (search = gray area behind trial type names) is then transferred toward the lever touch after the first reward, after which no more feedback-related response is detectable. The signal to change in CO4 is indicated: black arrow, sc; lever touch in CO4 appears after 1.4 s and is not visible in the figure.

(B) Averaged standardized unit activity measured at the feedback and lever touch epochs (gray boxes on the abscissa in [A]). Note the shift after the first reward, CO1.

feedback-related activity during repetition (Figures 6A and 6B). 24/38 activities (18 in monkey M, 6 in monkey P) were significantly increased after INC and/or CO1 feedbacks. In summary, the population was reactive to the first reward, after which it reacted to the initiation of the next surely rewarded trial and not to the reward itself. Activity at the lever disappeared again when the change in reward contingencies were signaled.

### High Gamma Oscillations Related to Feedbacks

Feedback-related ACC activity was also found in local field potentials. For 50% of recording sites ( $n = 55/110$ ; monkey M, 34; monkey P, 21), the LFPs revealed significant increased power in high gamma bands after feedbacks (see example of time-frequency diagrams in Figure 7). These oscillations from 60 to 120 Hz, and often higher, are very similar to those described using intracranial or epipial electrodes in humans (Edwards et al., 2005; Mainy et al., 2006). We focused on variations related to feedback onset for INC, CO1, and COR, although changes were also found after BKF. The increased gamma was significantly higher during

search—INC and/or CO1 feedbacks—than repetition (COR) in about 73% of sites ( $n = 40/55$ ; monkey M, 26; monkey P, 14). This includes 20% ( $n = 11$ ; monkey M, 5; monkey P, 6) of sites for which gamma increase was present only for CO1 feedbacks, and 36% ( $n = 20$ ; monkey M, 12; monkey P, 8) for INC. An increase in gamma bands was observed during the repetition period or during both search and repetition periods in 27% of sites ( $n = 15$ ; monkey M, 8; monkey P, 7). Regarding recording locations, no clustering was observed among the different feedback-related activity. Interestingly, feedback-related high gamma oscillations and simultaneously recorded unit activity were not always sharing the exact same functional properties (Figure 7). Yet, when feedback-related unit activity was recorded, feedback-related gamma was simultaneously observed in 58% of cases. When non-feedback-related activity was recorded, feedback-related gamma was found in only 32% of cases (one-sided proportions comparison test:  $p < 0.007$ ). In summary, high gamma oscillations revealed a high incidence of activity related to the processing of both negative and positive feedbacks, when those feedbacks are relevant for behavioral adaptation. Remarkably, the transfer of neural responses from feedbacks to lever touch also appeared at the level of gamma oscillations (Figures 8A and 8B). Whereas we observed feedback-related gamma increases during search periods (INC and CO1), the gamma power increased and peaked in relation to lever touch after the first reward and during repetition. As for unit activity, ACC gamma activity related to outcome processing transferred to the initiation of trials once the positive value of a choice was established.

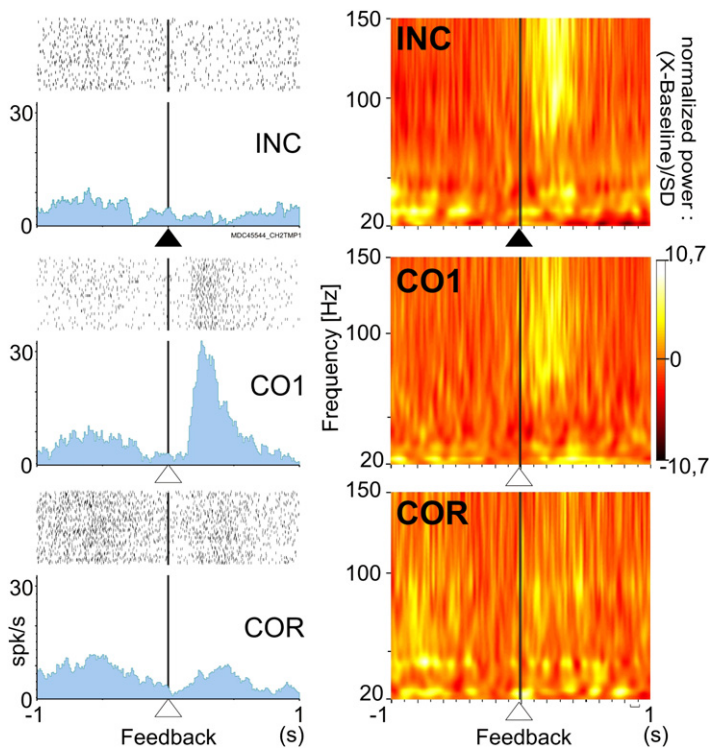
### DISCUSSION

Recordings of unit activities and LFPs lead to four main findings on the role of ACC in behavioral adaptation.

First, the same ACC region processes and discriminates different negative and positive events. Remarkably, and in addition to previous reports of ACC responses to task-related rewards or free rewards (Amiez et al., 2005; Ito et al., 2003; Niki and Watanabe, 1979), we show a high incidence of specific responses to the first reward in a problem. Thus, ACC responses to positive feedback depend on its context, which, in the PS task, varies between uncertain (CO1) and highly expected (COR). It is possible that the bias of the literature toward a role for ACC in negative feedback processing derives in part from experimental biases, i.e., nonequivalence of the relevance of positive and negative outcomes. It is remarkable that most CO1 neuronal activities did not vary with prediction errors, although variations according to prediction errors are found for other types of activity. The CO1 signal thus appears as categorical information and not as a scalar measure of discrepancy between outcome and expectation as observed with other protocols (Matsumoto et al., 2007). One possibility then is that CO1 activity signals the end of the exploratory period and the shift toward a repetition mode of behavior.

Second, ACC unit activity reflects important feedback-related mechanisms that are also observable in LFP gamma oscillations. High gamma oscillations are a good marker for studying structure-function specificities in humans, and they seem to correlate strongly with functional magnetic resonance imaging bold signal





**Figure 7. Simultaneous Feedback-Related LFPs and Single-Unit Recordings**

Average firing rate of a single neuron (left) and time-frequency composition of LFPs (right) recorded simultaneously by the same electrode. Time-frequency diagrams show the normalized spectral content of LFP from  $-1$  s to  $+1$  s around feedback onset, expressed in number of sigma of the baseline ( $-300$  to  $-100$  ms). The unit is activated for the first reward only, whereas the LFPs show an increased power in the high gamma frequency band ( $60$ – $120$  Hz) for both incorrect and first correct trials.

(Edwards et al., 2005; Mainy et al., 2006; Niessing et al., 2005). LFP data can thus explain recent reports of increased bold signal in human ACC for both correct and incorrect performance in a learning paradigm (Walton et al., 2004) and can also clarify the observed absence of feedback-related ACC activation when measures for negative and positive feedbacks are directly contrasted (van Veen et al., 2004). We predict, from LFP recordings, that using the PS task in humans will reveal feedback-related increased bold signals in the same ACC area for both incorrect and first correct trials. However, in light of the present data we conclude that ACC encodes and discriminates both positive and negative outcomes.

Studying the relationship between unit activity and LFP is crucial. For instance, one key aspect in the debates over the role of ACC has been the discrepancy between human and monkey experiments, the later giving little, if any, support to the conflict-monitoring hypothesis (Botvinick et al., 2004; Ito et al., 2003; Nakamura et al., 2005; Rushworth et al., 2004). One can argue that discrepancies come from the use of different recording techniques that give access to distinct aspects of ACC, one related to its output (spike), the other to its input (Bold). LFPs reflect mainly synaptic potentials (unless local multiple spikes are highly correlated)—that is, the input of a given cortical area as well as its local intracortical processing—and seem to be a better predictor of Bold increases than single spike firing (Buzsaki, 2006; Logothetis, 2003; Logothetis and Wandell, 2004). Indeed, it has been proposed that although in many cases spikes, LFPs, and Bold can correlate with each other, in some possible instances Bold/LFPs and spike firing can vary independently (in case of modulation, habituation...) (Logothetis, 2003). Therefore, and although clear logical counter-arguments have already been de-

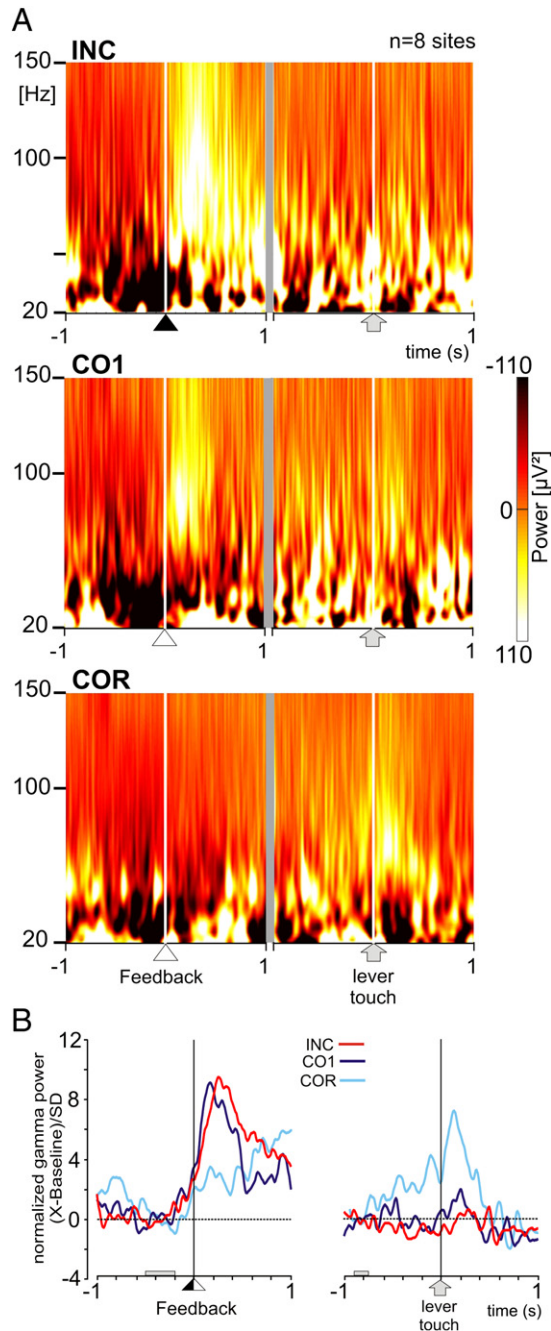
veloped (Nakamura et al., 2005), the LFPs/unit comparison needs to be discussed in the context of debates over ACC function and for comparisons between human and nonhuman experiments.

According to the conflict-monitoring theory, conflict would arise when an unexpected event conflicts with an expected one, and hereby would be detected at the level of performance feedback (van Veen et al., 2004). Our data show that overall, at unit and LFP levels, the ACC is responding for positive and negative feedbacks when those are relevant for adaptation. Overall, the majority of recordings show signals (spike or LFPs) that discriminate between positive and negative feedbacks. This suggests a role for ACC in processing the valence of relevant feedbacks. It is hard to fit conflict detection and specific feedback-related signals.

Moreover, conflict-detection theory hardly explains the shifts in activity from feedback to trial initiation. We thus propose that explaining ACC feedback-related activity in terms of reinforcement learning mechanisms is more parsimonious.

Third, the transfer of reinforcement-related information from feedback to trial initiation reveals that ACC participates in fast learning mechanisms. It adjoins previous reports of ACC activity modulated by reward prediction (Amiez et al., 2005; Matsumoto et al., 2007). The transfer is comparable to the reinforcement learning effect observed for dopaminergic neurons whose activity related to unexpected rewards transfers to conditioned stimuli predicting future rewards (Schultz, 2000). The major differences in our protocol are that ACC activity transfer relates to trial initiation and that it occurs within a few hundred milliseconds. Indeed, fast valuation of action is an important requirement for organisms to correctly exploit resource discovery or learn from dangerous or painful incidents. Satoh and colleagues found that mesencephalic activity can relate to trial initiation and be modulated across trial and error similarly to our lever-related activity (Satoh et al., 2003). This supports close relationships between mesencephalic and ACC neurons. However, shifts in neural activity toward conditioned stimuli have also been observed in the locus coeruleus that might have important roles in fast adaptation (Bouret and Sara, 2005). In any case, we show here the first evidence of a link between ACC feedback-related neural activity and subsequent neurophysiological change in behavioral valuation. It suggests that in our protocol the neural response to the uncertain reward concerns its behavioral relevance.

ACC lesions impair the integration of reward history, and ACC unit activity reflects reward-action associations, average expected values, and negative reward prediction errors (Amiez



**Figure 8. Average LFPs and Signal Transfer**

(A) Time-frequency diagrams showing the averaged signals from eight sites with INC/CO1 gamma activity. Frequencies are shown from 20 to 150 Hz for clarity. Note the disappearance of feedback-related activity for COR and lever-related gamma activity appearing after CO1 and maximum after COR. (B) Averaged gamma signal between 60 and 120 Hz for the same eight sites. Note the change in feedback-related activity and the appearance of lever-related activity from search to repetition trials. Profiles are expressed in standard deviations compared to respective baselines (gray boxed on abscissa). Profiles are produced separately for feedback and lever (see [Experimental Procedures](#)).

et al., 2005, 2006; Kennerley et al., 2006; Matsumoto et al., 2003). In addition, activity of ACC neurons reflects reduction in rewards and action shifting (Shima and Tanji, 1998). In this context, the present data clearly support a role for ACC feedback-related activity in updating action values (Kennerley et al., 2006; Rushworth et al., 2004). Recordings of mesencephalic dopaminergic neurons during the trial-and-error task revealed reward prediction error-related signals that could influence ACC feedback-related activity (Matsumoto et al., 2007; Satoh et al., 2003). The present findings suggest, however, that ACC computes various types of reward-related signals that might be more categorical than prediction errors. Models of the relationship between ACC and phasic dopaminergic signals (Holroyd and Coles, 2002) must thus take into account much more than detection of behavioral errors. Our finding on the varieties of feedbacks encoded in ACC, about learning effects, and other reports of ubiquitous modulations related to reward prediction errors suggest that, beyond direct dopamine-ACC relations, feedback detection and evaluation emerge from interactions within larger networks (Haruno and Kawato, 2006; Ullsperger and von Cramon, 2006). In particular, studying the top-down influences of ACC and the differential impacts of dopamine on different cortical targets (pyramidal and inhibitory neurons) and on ventral striatum will give essential information (Seamans and Yang, 2004; Tanaka, 2006). Such research might explain the relationships between the bidirectional coding in dopaminergic neurons (activation and inhibition for positive and negative errors, respectively) and the segregated, feedback-specific, unidirectional coding in ACC. Overall, the present data suggest important interactions but rule out the idea of ACC feedback-related signals as being simple reflectors of dopaminergic inputs. Simultaneous cortical and mesencephalic recordings will be needed to further study the interactions.

Finally, adaptation of values goes with adaptation of behavior. Our data show that ACC discriminates between different types of feedback, allowing appropriate behavioral adaptations (e.g., stay after CO1, shift in response after INC, increase control on fixation after a BKF—see [Supplemental Notes](#) about unspecific activity for CO1 and INC). Activity shows different dynamics after feedback, depending on the feedback valence. ACC also codes for visual signals, indicating a need to engage explorations (Amiez et al., 2005). Thus, the output of ACC is unlikely to be devoted to one specific type of adaptation (for instance, shifting response, or pure valuation in terms of reward). Recent data show that another area of the medial frontal cortex, the pre-SMA, has an important role in correctly shifting from automatic to controlled behaviors (Isoda and Hikosaka, 2007). The respective role and collaboration between the two areas are a major issue (Akkal et al., 2002; Rushworth et al., 2004). It is likely that the specificity of ACC relates in part to its position within the reward system and to the use of outcome information for action value adjustments and behavioral regulation or global changes in goal-directed policy.

Computational modeling suggests that ACC participates in the regulation of cognitive control notably exercised by lateral prefrontal cortex and that it receives and/or controls modulatory signals that mark transitions between routine and nonroutine behaviors (Aston-Jones and Cohen, 2005; Cohen et al., 2004;

Dehaene et al., 1998). As such, it is a key component of a so-called multiple-demand network or global workspace (Dehaene et al., 1998; Duncan, 2006). Recent works in humans suggest that the medial frontal cortex, including part of ACC, with the anterior insula/frontal operculum participate in maintenance of task sets or task control (Braver et al., 2003; Dosenbach et al., 2006). We previously showed that ACC expresses different processing states between search (exploration) and repetition (exploitation) (Procyk et al., 2000), and the present data reveal that these differences are covering different events of trials (delay, target onset, movement, and feedback expectation). ACC then produces specific signals in anticipation or at the onset of events, especially when task control is high and when actions are not yet valued, that is, during exploration. In similar conditions, lateral prefrontal cortex activity is modulated with analogous dynamics between search and repetition (Procyk and Goldman-Rakic, 2006). Our data are compatible with a role for ACC within a regulatory loop involving both noradrenergic and dopamine-based reinforcement learning mechanisms. ACC reward-discovery signal might serve as a trigger to shift from an exploratory to an exploitative mode, and conversely for error-related signals (Aston-Jones and Cohen, 2005; Dehaene et al., 1998). This interpretation can also be formulated in light of the recent demonstration that ACC feedback-related activity correlates with the volatility or uncertainty of the reward environment and with the subjects' learning rates (Behrens et al., 2007). Specific ACC states and dedicated processing of outcomes in uncertain environments would convey the tuning of metaparameters such as learning/adaptation rate (Behrens et al., 2007; Doya, 2002). Although we do not have direct evidence of the consequences of ACC feedback-related activity on lateral prefrontal cortex or on other structures including neuromodulatory systems, ACC itself is likely to be involved in anticipating and characterizing multiple relevant events to trigger appropriate reactions that in fine aim a behavioral valuation and possibly global behavioral regulation. Thus, the function we attribute to ACC activations is clearly not only to evaluate feedbacks but is also to participate in monitoring the different steps of the task at hand to optimize action adaptation and valuation. A dysfunction of these mechanisms represents the core feature of cognitive alterations observed in addiction and mental illness.

### Conclusion

The ACC produces signals that discriminate between various behaviorally relevant positive and negative feedbacks, suggesting a role in triggering appropriate adaptations. Specific signals might be at the origin of transitions between different behavioral policies (exploration and exploitations). Transfer of reinforcement signals from time of reinforcement to trial initiation reveals mechanisms that pertained to reinforcement learning and possibly reflects direct interactions between ACC information processing and monoaminergic functions.

Our data reinforce the proposal that ACC is important for establishing action valuations. But they also emphasize a combined role in monitoring events/actions for behavioral regulation when task control is high, underlining the intimate link between control and action valuation.

### EXPERIMENTAL PROCEDURES

Housing, surgical, electrophysiological, and histological procedures were carried out according to the European Community Council Directive (1986) (Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Commission nationale de l'expérimentation animale) and Direction Départementale des Services Vétérinaires (Lyon, France). Each animal was seated in a primate chair within arm's reach of a tangent touch-screen (Microtouch System) coupled to a TV monitor. An arm-projection window was opened in the front panel of the chair, allowing the monkey to touch the screen with one hand. A computer recorded the position and accuracy of each touch. It also controlled the presentation via the monitor of visual stimuli (color shapes), which served as light targets (CORTEX software, NIMH Laboratory of Neuropsychology, Bethesda, MD). Eye movements were monitored using an infrared system (Iscan Inc., USA). Four target items (disks of 5 mm in diameter) were used: upper left (UL), upper right (UR), lower right (LR), lower left (LL) (Figure 1A). A central white disk served as fixation point (FP). The lever was disposed just below the FP.

### Task

Two male rhesus monkeys were trained in the problem solving task (PS) (Figures 1A and 1B). Monkeys had to find by trial and error which target, presented in a set of four, was rewarded. Each trial started by the onset of a starting target named "lever." The animal had to start a trial by touching the lever and holding his touch. The FP appeared, and the animal had to fixate it with his gaze. A delay period (2 s) followed, and ended by the simultaneous onset of the four targets. At the FP offset, the animal made a saccade toward a target, fixated it (0.5 s), and then touched it following the GO signal. All targets switched off at the touch, and a 0.6 s delay followed before the feedback was given. A reward (fruit juice) was delivered for choosing the correct target (positive feedback; white arrowhead). If a choice in one trial was incorrect (no reward, negative feedback; black arrowhead), the monkey could select another target in the following trial and so on until the solution was discovered (search period). Each touch was followed by an interval of 2 s.

The animal had to search for the correct target by trial and error. After discovery, the animal was allowed to repeat the response. In 90% of cases, after the third repetition, a red flashing signal (the four targets in red) indicated the start of a new problem, i.e., a search for a new correct target. In 10% of cases, the repetition lasted for 7 or 11 trials. A problem was composed of two periods: a "search" period that included all incorrect trials up to the first correct touch, and a "repetition" period wherein the animal was required to repeat the correct touch (Figure 1B). The different types of trials are indicated (–, no reward; +, reward; INC, incorrect; CO, correct).

### Notes on Performance

The two monkeys worked on the PS task with optimal performances: average number of trials in search:  $2.4 \pm 0.15$  trials in monkey M,  $2.65 \pm 0.23$  in monkey P (optimal 2 or 2.5; see Procyk and Goldman-Rakic, 2006), in repetition:  $3.14 \pm 0.7$  trials in monkey M,  $3.4 \pm 0.55$  in monkey P. A break of fixation (BKF) in repetition (24% and 20% of repetition trials for monkeys M and P) did not induce particular change in response selection in the following trial, preserving good overall performance in repetition. This suggests that monkeys detected and evaluated BKF as such and not as a potential error in selecting a target. This is a behavioral parallel of the discrimination seen at the neural level. Based on previous publications (Amiez et al., 2005; Procyk and Goldman-Rakic, 2006), we hypothesized that reactions to BKF would vary depending on when the BKF occurred within trials (early when monkeys did not yet overtly selected a target, or later when monkeys were selecting the target by gaze). Effectively, analyses showed that, in repetition, monkeys were less likely to repeat a BKF or to make an INC trial after a BKF done at target selection time than after a BKF early in a trial ( $\chi^2$  on numbers of INC, BKF, COR, and Other after early (before 900 ms after trial start) and late (between 1800 and 2500 ms) BKF:  $\chi^2 = 79.42$ ,  $df = 4$ ,  $p = 2.30911e-16$ , and  $\chi^2 = 84.18$ ,  $df = 4$ ,  $p = 2.265524e-17$  for monkeys M and P, respectively).

RT were significantly different for CO1 and CO2 (i.e., at the shift between search and repetition) for the two monkeys (t test,  $df = 27$ , monkey M:  $t = -5.03$ ,  $p < 0.0001$ ; P:  $t = -4.8$ ,  $p < 0.0001$ ; calculated for 28 days).

### Recordings

Monkeys were implanted with a head-restraining device, and an atlas-guided craniotomy was done to expose an aperture over the prefrontal cortex. A recording chamber was implanted with its center placed at stereotaxic anterior level +31. Neuronal activity was recorded using epoxy-coated tungsten electrodes (1–4 MΩm at 1 kHz; FHC Inc, USA). One to four microelectrodes were placed in stainless-steel guide tubes and independently advanced into the cortex through a set of micromotors (Alpha-Omega Engineering, Israel). Neuronal activity was sampled at 13 kHz resolution and LFP at 900 Hz. Recordings were referenced on the guide tubes in contact with the dura and containing the microelectrodes. Recording sites (see Figure S2) covered an area extending over about 6 mm (anterior to posterior), in the dorsal bank of the anterior cingulate sulcus, at stereotaxic antero-posterior levels superior to A+30, and at depths superior to 4.5 mm from cortical surface. Locations were confirmed by anatomical MRI and histology. This corresponds to a region recorded in previous reports and in which error-related activity has been observed (Amiez et al., 2006; Ito et al., 2003; Procyk et al., 2000). This part of the anterior cingulate cortex lies at the same anterior level as the SEF and includes part of and goes anterior to the rostral cingulate motor area (CMar), as evaluated from previous publications (Ito et al., 2003; Shima et al., 1991).

### Unit Activity

Single activity was identified using online spike sorting (MSD, AlphaOmega). The activity of single neurons was compared with respect to different events and outcomes resulting from different conditions by using averaged peristimulus histograms (PSTH) and trial-by-trial spike counts (NeuroExplorer, Nex Technology, USA, and MatLab—The MathWorks Inc.—home-made scripts). PSTHs had a binning of 0.01 s and were boxcar averaged. Neural activity was considered to be significantly different between conditions if it exceeded 5 standard deviations of the mean difference between trial types taken during the window –600/–200 ms preceding event alignment time and remained above this threshold for more than six 0.01 s bins. MatLab, R v2.5.0 (R Foundation for Statistical Computing) and Statistica (StatSoft Inc.) were used for analyses and graphics.

Neuronal activity was studied at the level of target touch and tested for having significant difference between trials in search periods (INC and CO1 combined) and trials in repetition periods (COR). Activity in each trial was measured in a post-touch epoch (+0 ms to +400 ms from touch time; the window was limited to +400 to avoid changes in activity related to feedbacks). A one-way ANOVA, Search versus Repetition, at  $p < 0.01$  was used to select activity that discriminated between the two periods.

Neuronal unit activity was evaluated for being feedback related or lever related. For feedback-related measurements, the average activity aligned on the different feedback types (INC, CO1, COR, and BKF) were standardized to the mean and standard deviation of the baseline activity taken from –600 to –200 ms before feedback onset (Figure S4). Resulting data were expressed in number of sigma (SD) of the baseline. Data were analyzed with a first test (TEST1): an activity was said to be feedback related when, during the window +60 +800 it passed 5 SD (of the baseline) for more than six bins ( $6 \times 0.01$  ms). For Lever-related measurements, the average activity aligned on the first lever touch present after the different feedback types (INC, CO1, and COR) were standardized to the mean and standard deviation of the baseline activity taken from –300 to –20 ms before lever touch. Resulting data were expressed in number of sigma (SD) of this baseline. An activity was said to be lever related when the average activity measured in the window +50 +350 ms after lever touch passed 3 SD of the baseline.

### Grouping, Clustering

Feedback-related activities were grouped in different types with the following strategy: if one activity was showed to be significant at the 5 SD test (TEST1) for only one feedback, then it was defined as being specific for this feedback; if one activity was significant at TEST1 for more than one feedback, we ran a post hoc analysis on differences between feedbacks (TEST2): the standardized average epoch activity was calculated for all feedbacks in the time window showing significant bins. If the standardized epoch averages passed 5 SD for several feedbacks and the difference between standardized averages was inferior to 3 SD, then the activity was defined as being related to the dif-

ferent feedbacks: for instance, a standardized epoch activity measured at 12.667, –0.6868, –3.5318, and 56.362 for INC, CO1, COR, and BKF, respectively, would be BKF, whereas a standardized epoch activity measured at 6.6393, 0.13089, –2.0113, and 9.5247 would be defined as being INC/BKF. Note that in the first case the activity is also significant for INC feedback; yet it is five times higher in standardized activity for BKF. To account for these differences and also for equivalence, we defined TEST2. The choice of a threshold at 3 SD is somewhat arbitrary, although we visually verified the test with PSTH. The raw statistical data for classification of CO1, INC, and INC/CO1 activity illustrates the implementation of the classification for neurons classified in each category after TEST2 (Figures S4 and S5). This classification incorporates specificity of activity and tendencies for activity to be more related to one particular feedback. Although it is not ideal, it gives clear ideas about tendencies within populations. Data obtained directly from TEST1 are presented in Figure S5.

We evaluated the grouping by feedback preference procedure by using an alternative method, hierarchical clustering. The details are given in Supplemental Notes and Figure S6. In short, both methods led to similar grouping of activity and feedback preferences.

### Local Field Potentials

We analyzed the local field potentials (LFPs) at sites where unit activities have been recorded. Recordings at single recording sites were analyzed independently and selected for having correct recording quality (regarding electrical noise in particular). Although variations at different frequency bands were observed in time-frequency diagrams, we focused this study on the high gamma band, which showed unique relations to feedback onset.

LFPs were evaluated with the software package for electrophysiological analyses (ELAN-Pack) developed at the Inserm U821 laboratory (previously U280; Lyon, France; <http://www.lyon.inserm.fr/821>). LFPs were visualized and analyzed in the form of time-frequency graphics. Each set of data represents the activity recorded at one site (one depth for one track) in the ACC. The time-frequency graphics contained the averaged power of each frequency ranging from 2 Hz to 150 Hz in 2 Hz steps across all the trials for the entire data set. Data were analyzed in the time-frequency domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelets with a ratio  $f/\delta_r$  of 7. We applied a Blackman window (=100) to eliminate border effects. Trials were aligned on feedback onset (reward or no reward). Data were baseline subtracted. The average signal at all frequencies taken in the last 500 ms of trials was subtracted (common baseline) from the data because it seemed to be the more neutral period in terms of power variations for the different frequency bands.

The statistical evaluations of postfeedback increases in high gamma oscillations were performed as following. Analyses were made on time-frequency data computed for three types of feedbacks: INC, CO1, and COR. The acceptability threshold was defined at  $p < 0.001$  for Kruskal and Wilcoxon tests. The analyses followed three systematic steps. (1) We applied for each type of feedback a Wilcoxon test in order to isolate significant changes in the high gamma frequency band (60–120 Hz). The level of gamma frequency power at the time and just after the feedback (from –100 to 400 ms) was compared to the averaged signal included between –300 and –100 ms before the feedback. A profile was generated to determine whether these changes corresponded to increases. (2) We then applied a Kruskal-Wallis test on the files where a statistical increase in gamma band had been found to determine the statistical differences in gamma power between the three events (INC, CO1, COR). To rank the signals related to each type of feedback from the higher to the lower (in order to categorize “gamma signals”), we compared the averaged power measured from –100 to 400 ms and from 60 to 120 Hz. (3) Classification: the files where a significant increase in the gamma band was observed were classified in different categories according to the type of feedback generating the signal and according to the rank of each signal in terms of power. We obtained five main categories of gamma related to:

- (1) incorrect trials: 36.4% of the files with a gamma signal (INC; that means that the increase of power in the gamma band occurred only after the incorrect trials or that the level of power in the gamma band was statistically higher for this condition than for the other generating such a signal)
- (2) first correct trials (CO1): 20%

- (3) correct trials of the repetition period (COR): 21.8%
- (4) trials of the search period (INC/CO1; where the power of the gamma signals following these two feedbacks were equal, if there was an increase of power in the gamma band after a COR, it was statistically less powerful): 16.4%
- (5) the three types of feedbacks (ALL; in this case, the power of the signals were equal in the three conditions): 5.4%.

### LFP Time-Frequency Diagrams and Profiles

The diagrams and profiles presented in Figure 8 were made independently for feedback onset and lever touch. The averaged raw power signal for the frequency band 60–120 Hz are expressed in standard deviations compared to a baseline taken from the averaged signal (from –500 to –200 ms before feedback and from –900 to –750 ms before the lever touch for feedback and lever-related signals, respectively). Because of occasional jitters in the time delay between feedback onset and lever touch and because of occasional breaks of fixation just after the lever touch, we aligned separately on feedback onset and lever touch and removed lever-related activity trials for which a break of fixation occurred just after lever touch.

Grand average unit activity (Figures 2 and 3A) and average gamma profiles (Figure 8) were smoothed with a loess fitting.

### Supplemental Data

The Supplemental Data for this article can be found online at <http://www.neuron.org/cgi/content/full/57/2/314/DC1/>.

### ACKNOWLEDGMENTS

We thank J.P. Joseph, H. Kennedy, O. Bertrand, J. Sallet, J. Vezoli, and P.-E. Aguera for help on data analyses, reading, and discussion of the manuscript; and K. Knoblauch for important helps with statistics. E.P. is funded by NRJ foundation, Région Rhône-Alpes, Agence National de la Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique, and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; R.Q. is funded by Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, proyecto MECESUP UVA-106, and Fondation pour la Recherche Médicale; M.R. is funded by Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Received: April 10, 2007

Revised: October 17, 2007

Accepted: November 26, 2007

Published: January 23, 2008

### REFERENCES

- Akkal, D., Bioulac, B., Audin, J., and 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.
- Amiez, C., Joseph, J.P., and Procyk, E. (2005). Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *Eur. J. Neurosci.* *21*, 3447–3452.
- Amiez, C., Joseph, J.P., and Procyk, E. (2006). Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cereb. Cortex* *16*, 1040–1055.
- Aston-Jones, G., and Cohen, J.D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* *28*, 403–450.
- Behrens, T.E., Woolrich, M.W., Walton, M.E., and Rushworth, M.F. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nat. Neurosci.* *10*, 1214–1221.
- Botvinick, M.M., Cohen, J.D., and Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn. Sci.* *8*, 539–546.
- Bouret, S., and Sara, S.J. (2005). Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* *28*, 574–582.
- Braver, T.S., Reynolds, J.R., and Donaldson, D.I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron* *39*, 713–726.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the Brain* (Oxford: Oxford University Press).
- Cohen, J.D., Aston-Jones, G., and Gilzenrat, M.S. (2004). A systems-level perspective on attention and cognitive control. In *Cognitive Neuroscience of Attention*, M.I. Posner, ed. (New York: Guilford), pp. 71–90.
- Daw, N.D., Niv, Y., and Dayan, P. (2005a). Actions, Policies, Values, and the Basal Ganglia. In *Recent Breakthroughs in Basal Ganglia Research*, E. Bezdard, ed. (New York: Nova Science Publishers).
- Daw, N.D., Niv, Y., and Dayan, P. (2005b). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat. Neurosci.* *8*, 1704–1711.
- Dehaene, S., Kerszberg, M., and Changeux, J.P. (1998). A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *95*, 14529–14534.
- Dosenbach, N.U., Visscher, K.M., Palmer, E.D., Miezin, F.M., Wenger, K.K., Kang, H.C., Burgund, E.D., Grimes, A.L., Schlaggar, B.L., and Petersen, S.E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron* *50*, 799–812.
- Doya, K. (2002). Metalearning and neuromodulation. *Neural Netw.* *15*, 495–506.
- Duncan, J. (2006). EPS Mid-Career Award 2004: brain mechanisms of attention. *Q. J. Exp. Psychol. (Colchester)* *59*, 2–27.
- Edwards, E., Soltani, M., Deouell, L.Y., Berger, M.S., and Knight, R.T. (2005). High gamma activity in response to deviant auditory stimuli recorded directly from human cortex. *J. Neurophysiol.* *94*, 4269–4280.
- Gehring, W.J., and Willoughby, A.R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* *295*, 2279–2282.
- Haruno, M., and Kawato, M. (2006). Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning. *Neural Netw.* *19*, 1242–1254.
- Holroyd, C.B., and Coles, M.G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* *109*, 679–709.
- Isoda, M., and Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat. Neurosci.* *10*, 240–248.
- Ito, S., Stuphorn, V., Brown, J.W., and Schall, J.D. (2003). Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* *302*, 120–122.
- Johnston, K., Levin, H.M., Koval, M.J., and Everling, S. (2007). Top-down control-signal dynamics in anterior cingulate and prefrontal cortex neurons following task switching. *Neuron* *53*, 453–462.
- Kawato, M., and Samejima, K. (2007). Efficient reinforcement learning: computational theories, neuroscience and robotics. *Curr. Opin. Neurobiol.* *17*, 205–212.
- Kennerley, S.W., Walton, M.E., Behrens, T.E., Buckley, M.J., and Rushworth, M.F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat. Neurosci.* *9*, 940–947.
- Kondo, H., Osaka, N., and Osaka, M. (2004). Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *Neuroimage* *23*, 670–679.
- Logothetis, N.K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J. Neurosci.* *23*, 3963–3971.
- Logothetis, N.K., and Wandell, B.A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* *66*, 735–769.
- Mainy, N., Kahane, P., Minotti, L., Hoffmann, D., Bertrand, O., and Lachaux, J.P. (2006). Neural correlates of consolidation in working memory. *Hum. Brain Mapp.* *28*, 183–193.
- Matsumoto, K., Suzuki, W., and Tanaka, K. (2003). Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science* *301*, 229–232.
- Matsumoto, M., Matsumoto, K., Abe, H., and Tanaka, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat. Neurosci.* *10*, 647–656.

- Nakamura, K., Roesch, M.R., and Olson, C.R. (2005). Neuronal activity in macaque SEF and ACC during performance of tasks involving conflict. *J. Neurophysiol.* *93*, 884–908.
- Niessing, J., Ebisch, B., Schmidt, K.E., Niessing, M., Singer, W., and Galuske, R.A. (2005). Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* *309*, 948–951.
- Niki, H., and Watanabe, M. (1979). Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res.* *171*, 213–224.
- Procyk, E., and Goldman-Rakic, P.S. (2006). Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J. Neurosci.* *26*, 11313–11323.
- Procyk, E., Tanaka, Y.L., and Joseph, J.P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat. Neurosci.* *3*, 502–508.
- Roelofs, A., van Turenout, M., and Coles, M.G. (2006). Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *103*, 13884–13889.
- Rushworth, M.F., Walton, M.E., Kennerley, S.W., and Bannerman, D.M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* *8*, 410–417.
- Rushworth, M.F., Behrens, T.E., Rudebeck, P.H., and Walton, M.E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn. Sci.* *11*, 168–176.
- Satoh, T., Nakai, S., Sato, T., and Kimura, M. (2003). Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J. Neurosci.* *23*, 9913–9923.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *1*, 199–207.
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu. Rev. Psychol.* *57*, 87–115.
- Seamans, J.K., and Yang, C.R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.* *74*, 1–58.
- Shima, K., and Tanji, J. (1998). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* *282*, 1335–1338.
- Shima, K., Aya, K., Mushiake, H., Inase, M., Aizawa, H., and Tanji, J. (1991). Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J. Neurophysiol.* *65*, 188–202.
- Sutton, R.S., and Barto, A.G. (1998). *Reinforcement Learning: An Introduction* (Cambridge, MA; London, England: MIT Press).
- Tanaka, S. (2006). Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience* *139*, 153–171.
- Ullsperger, M., and von Cramon, D.Y. (2006). The role of intact frontostriatal circuits in error processing. *J. Cogn. Neurosci.* *18*, 651–664.
- van Veen, V., Holroyd, C.B., Cohen, J.D., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (2004). Errors without conflict: implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn.* *56*, 267–276.
- Vidal, F., Burle, B., Bonnet, M., Grapperon, J., and Hasbroucq, T. (2003). Error negativity on correct trials: a reexamination of available data. *Biol. Psychol.* *64*, 265–282.
- Walton, M.E., Devlin, J.T., and Rushworth, M.F. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* *7*, 1259–1265.

Neuron, Volume 57

## Supplemental Data

### Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex

René Quilodran, Marie Rothé, and Emmanuel Procyk

#### CONTENT:

- **Supplementary notes.** Notes on RT. Note on Automatic Hierarchical clustering. Cell grouping, classification and preference. Alternative interpretations of feedback-related activity.
- **Figure S1.** Reaction time data
- **Figure S2.** Locations and proportions of feedback-related activity
- **Figure S3.** Single unit examples showing different activity in Search and Repetition periods
- **Figure S4.** Examples and procedures for Test1 and Test2
- **Figure S5.** Raw data and classification from Test1 and Test2
- **Figure S6.** Comparative analyses – hierarchical clustering

#### SUPPLEMENTARY NOTES

**Notes on RT.** Previous experiments using the Problem-solving task showed major differences in Reaction Times (RT) between search and repetition trials. Our previous work (Procyk and Goldman-Rakic, 2006; Procyk and Joseph, 1996; Procyk et al., 2000) shows that those effects are always present although somewhat variable depending on individuals. To show this variability and the average effects, we included in figure S1-A data pooled from 7 monkeys trained in the task detailed in the manuscript. The figure shows the variability between individuals with the overall change in RT variance and values between search and repetition. The two animals used in the present study (monkeys M and P) are also presented. For those two monkeys the tendency was a decrease in reaction times during search and overall longer RT in repetition. The details for each monkey are shown in B together with statistics. Overall we observed that some monkeys speed up their reaction times in approach of the solution (i.e. with increasing number of errors) or slow down. Both reflect anticipatory phenomena; although the first might reveal increasing urge to get the reward, and the second time to recall previous failures. We included behavioral performances obtained in humans showing, on average, an effect similar to the one observed in monkeys (Fig S1-C).

#### Note on Automatic Hierarchical clustering.

In addition to the main analysis used to characterized activity, we evaluated the grouping of cells by using an automatic hierarchical clustering algorithm of the sort used in molecular biology for gene classification. Note that the hierarchical clustering does not aim at an absolute partitioning of cases but at defining a hierarchy of classes of cases. *Hierarchical clustering* clusters cases based on distance measures and amalgamation or linkage rules.

Cells were classified using the standardized measure of activity obtained for the four feedbacks (INC, CO1, COR, BKF; see methods). The distance chosen was the  $1-r$  of Pearson (with  $r$  the coefficient of correlation; varies between 0 and 2). The Ward's method was used for the aggregation measurements (This method uses an analysis of variance approach to evaluate the distances between clusters. In short, this method attempts to minimize the Sum of Squares (SS) of any two (hypothetical) clusters that can be formed at each step. [Refer to Ward (1963) J. H. (1963). Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 236.]. From Statistica, StatSoft library).

The results of the classification are presented in figure S6. The upper diagram in A is the vertical dendrogram of the clustering, with the distance of aggregation on the y axis. Cases (cells) are on the abscissa. The lower diagram is a 3D representation of the matrix of distances measured by the automatic method and ordered according to the dendrogram. Values in blue represent short distances. The diagonal is the cell-to-cell correspondence (distance = 0). The blue zones (squares) that appear on the diagonal delimitate clusters for which delimitations can be seen on the dendrogram. Those particular clusters have been chosen from the distance matrix and from a threshold of distance taken on the dendrogram (red dashed line). The choice of a threshold is usually taken above small distances and where large jumps of distances can be observed.

6 clusters were thereby defined and an average population peristimulus histogram was computed for each (bottom). Histograms are shown for each cluster and each feedback (color line). We basically found the main groups defined with the original method: BKF, INC/BKF, INC, INC/CO1, CO1, COR/RWD. The clustering as used here does not discriminate clearly COR from RWD type and the type OTHER, at least at the chosen threshold.

Figure S6B shows the proportions of cells in each cluster found with the two methods (original and hierarchical clustering), combining COR and RWD and removing OTHER. Proportions are identical (Pearson's Chi-squared test: Chi-squared test: ChiSq = 11.23664; df= 6;p= 0.081).

In summary the two methods lead to similar identification of main group properties. However, with both methods one should keep in mind that boundaries of classes are hardly absolute.

### **Cell grouping, Classification and Preference.**

Classification is usually understood as a mean to identify separate and clearly delineated categories with distinct properties. Although we do emphasize the existence of separate encoding for specific feedbacks we do not want to say that cells are all clearly functionally segregated. We rather support the idea that ACC unit activities have preferences for particular feedbacks. In functional terms it means that overall ACC has a function in detecting, evaluating and discriminating between different feedbacks. At the unit level, activities are tuned for particular feedbacks (this could be compared to encoding of information in the motor cortex (Georgopoulos, 1995)). The concept 'preference' would thus be preferable to 'class' or 'category' to identify neuronal activities. This, we believe, better reflects the neurophysiological mechanisms. Each neuron contributes at different level to one or more neural populations depending on the feedback. The fact that neurons can be highly selective for feedback reveals that those feedbacks are well differentiated by the structure. This interpretation is also compatible with the idea that different ACC outputs have different consequences. However, the diversity of functional properties of feedback-related activity might also be found in the dynamics of firing, phasic or tonic activations reflecting different functional roles (see below).

### **Alternative interpretations of feedback-related activity.**

Unspecific activity in response to negative and positive feedbacks has been interpreted in terms of requirement or need to direct attention towards feedbacks (Matsumoto et al 2007). In sight of the ensemble of data presented here and because INC/CO1 neurons are active earlier we would favor a refinement of this interpretation and propose that unspecific feedback-related activity (for INC and CO1, i.e. during search) reflects a local setting of the neural state that originates in the high search-related and pre-feedback activation and that optimizes the reception, processing, and eventually transmission of feedback-related information. This mechanism would relate to so-called monitoring. This is supported by lower averaged latencies of the non specific responses (see Figure 3C).

However one should look at the complete data, and in particular at the diversity of feedback preferences. At the present time we cannot decipher whether INC/CO1 ACC activity reflects a specific process or whether it reflects a sub-sample of neurons equally active for negative and positive feedbacks. The two interpretations might not be completely exclusive since it is conceivable that (as proposed in the Cognitive Control Loop theory) detections and evaluation performed by the ACC would trigger attentional and adaptive mechanisms.

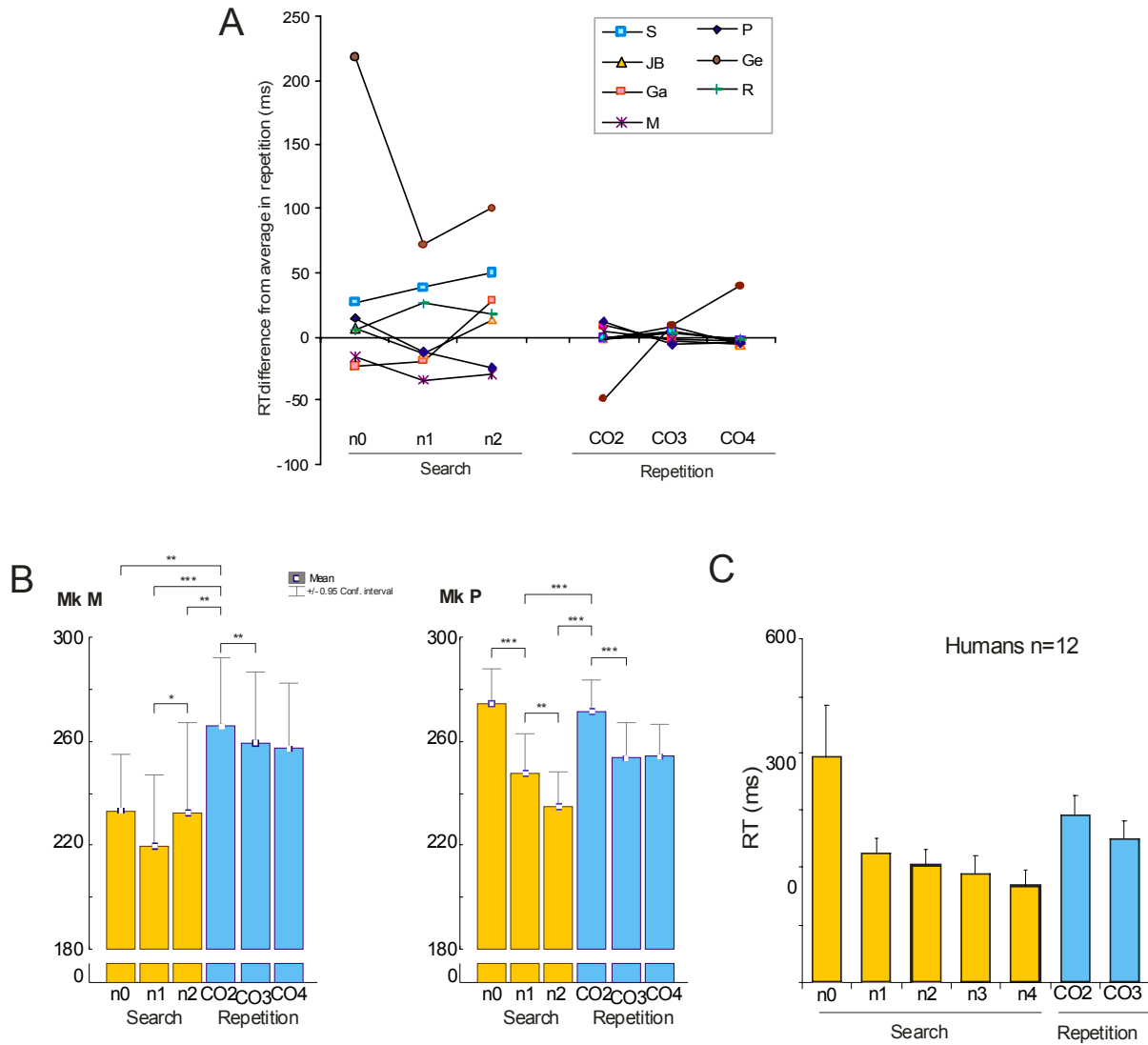
One perspective would be to look at multiple dimensions of unit activity. It appears that three properties could be integrated to characterize and interpret feedback-related activity: feedback preference, latency, and duration. It is possible that the processes supported by unit activity depend on what they code for, when, and for how long, reflecting the local cortical dynamic and processing. Future research will be needed to understand the specificity and meaning of such dynamics.

### **References.**

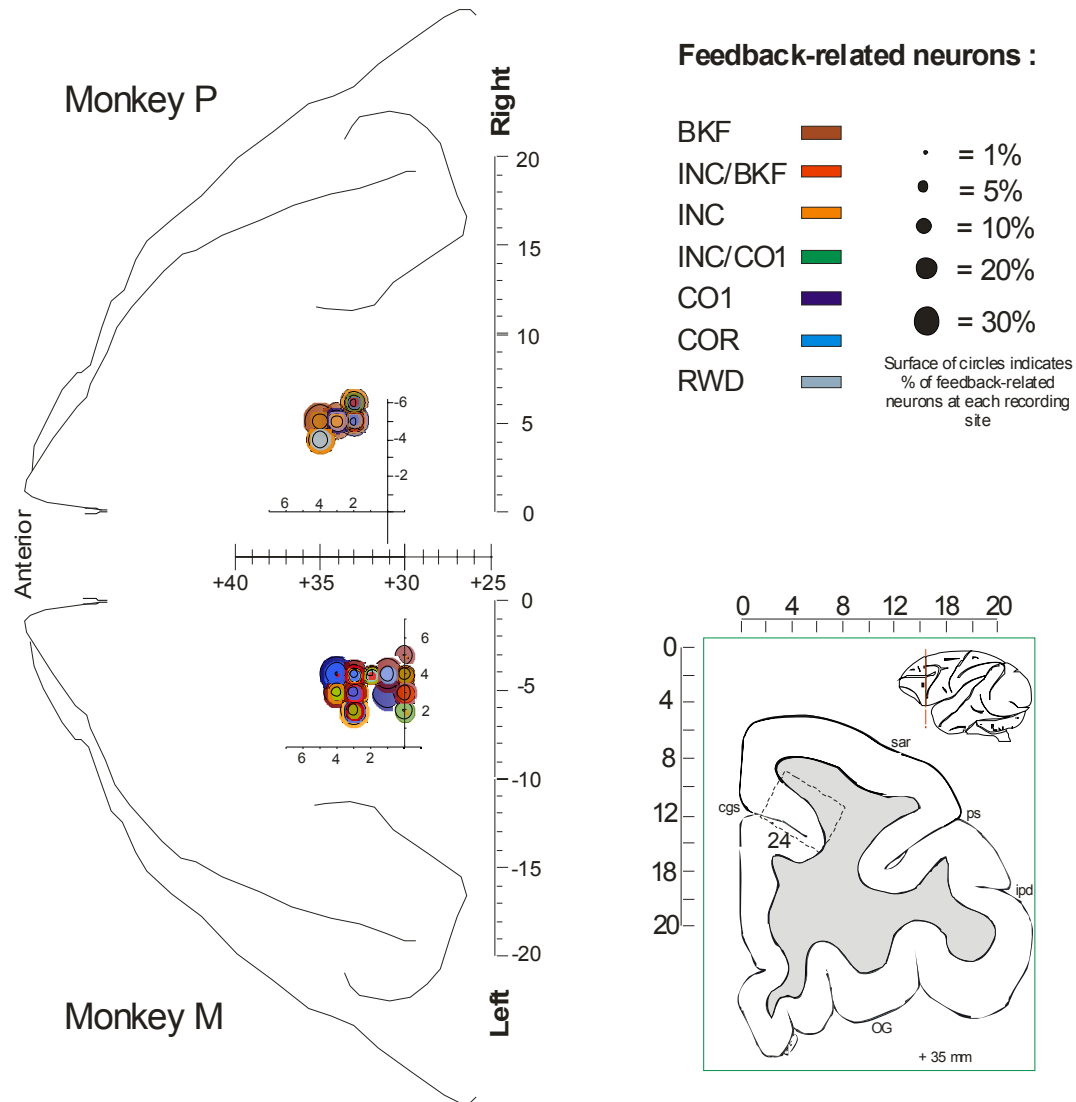
Georgopoulos, A. P. (1995). Current issues in directional motor control. *Trends Neurosci* 18, 506-510.



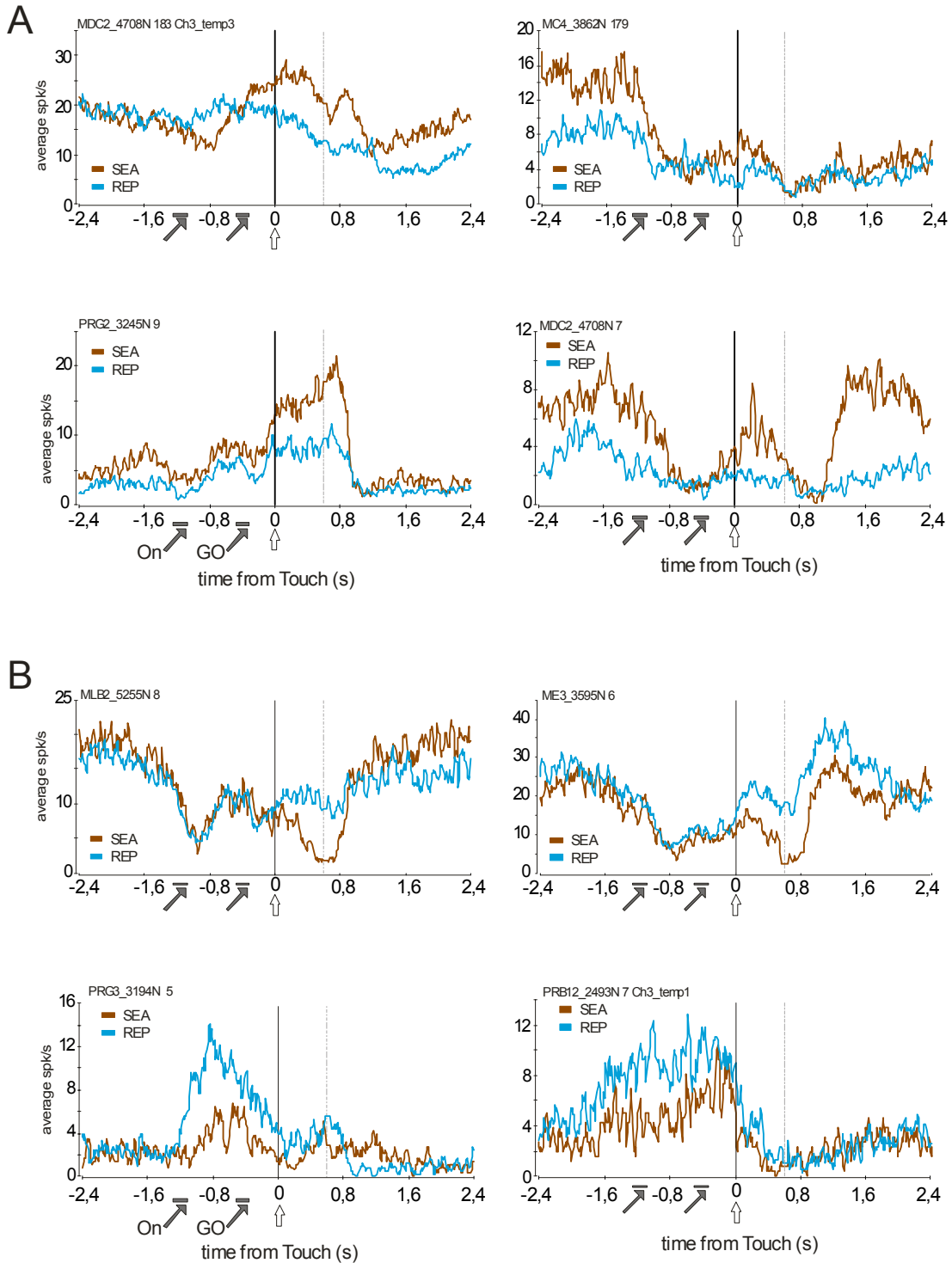
SUPPLEMENTARY FIGURES



**Figure S1. A.** Reaction time data from 7 animals trained to the Problem Solving task. The average reaction times (RT) are normalized to the average reaction time measured in Repetition. Trials in Search and Repetition are shown for the different ranks of trials. 'n0' is the first trial in a problem. 'n1' is the second trial pertaining to the Search. CO2 is the first repetition trial. **B.** Behavioral performance of the two animals used in the study. The average reaction times (RT) for target touches during the search and repetition period for each monkey, calculated from 28 sessions of recordings. Paired t-test, \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ ; \*\*\* =  $p < 0.001$ ;  $df = 27$ . **C.** Behavioral data obtained from 12 human subjects performing a Problem Solving task with 5 targets. Movements were displacement of a computer mouse used to move a cursor toward the chosen target. These data are presented for the purpose of comparison with monkey data. Differences between search and repetition were mainly due to RT at n0 (Data obtained by J. Sallet). See also supplementary notes on RT.

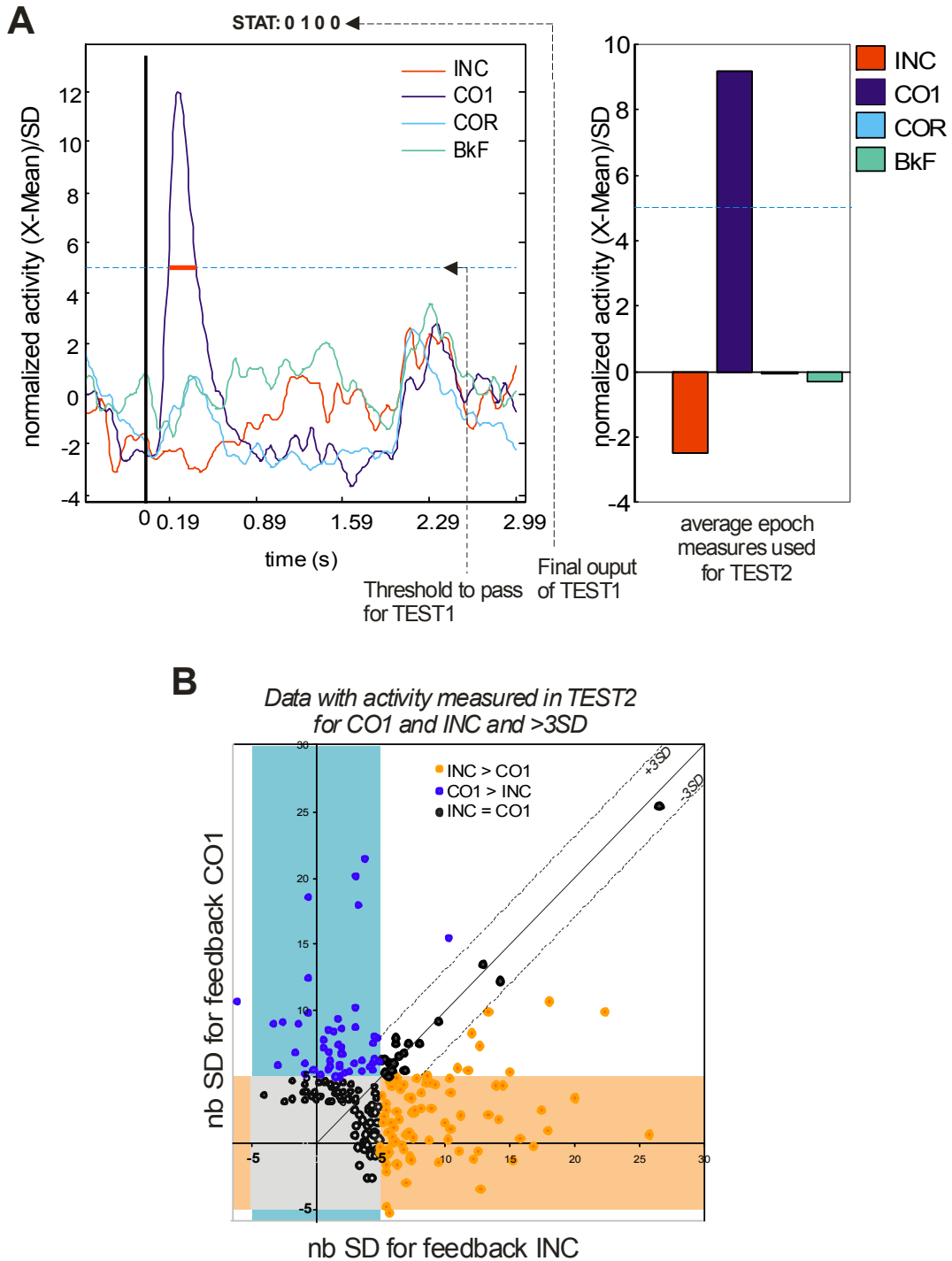


**Figure S2.** Locations and proportions of feedback-related activity for each recording site in the two monkeys. Coordinates in recording chambers are reported on reconstructed frontal maps as seen from the top. Stereotaxic coordinates are indicated on antero-posterior and latero-medial axes. Colors indicate categories of activity as defined in the paper. The inset at the bottom right shows a slice view adapted from the stereotaxic atlas at anterior coordinate +35 ( Saleem and Logothetis 2007, A Combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates, Academic Press) .



**Figure S3.** Single unit examples showing different activity in Search and Repetition periods before the feedbacks. **A.** Neurons with higher activity in search. **B.** Neurons with higher activity in Repetition. The average population activity for the two populations is shown in figure 2. Grey dashed line indicates time of Feedbacks.

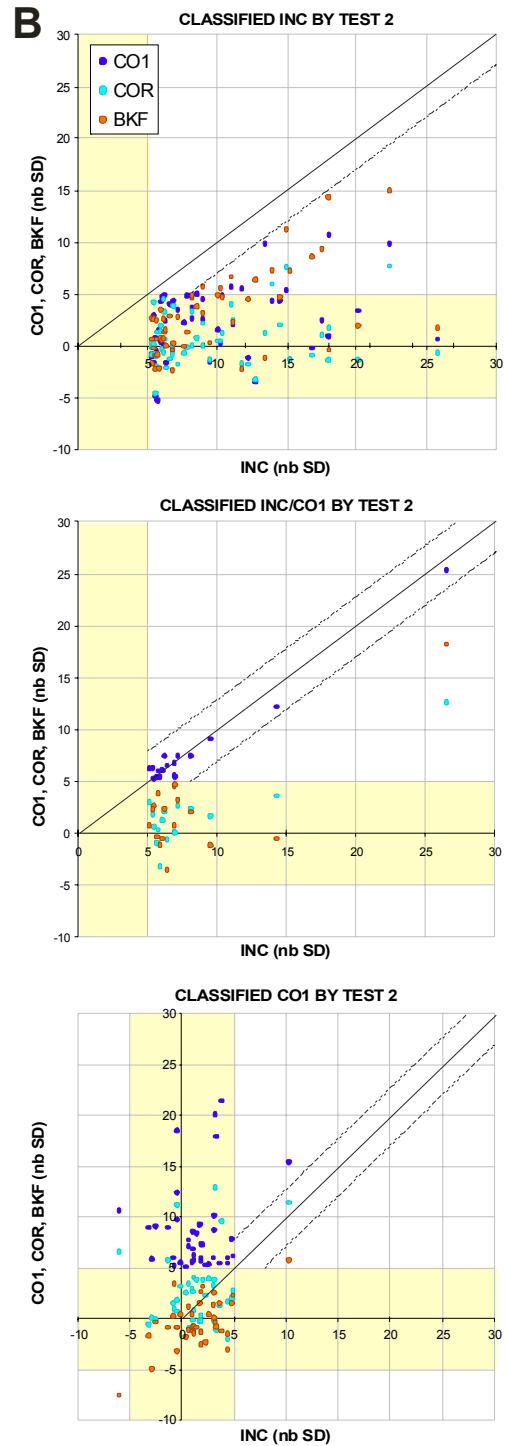
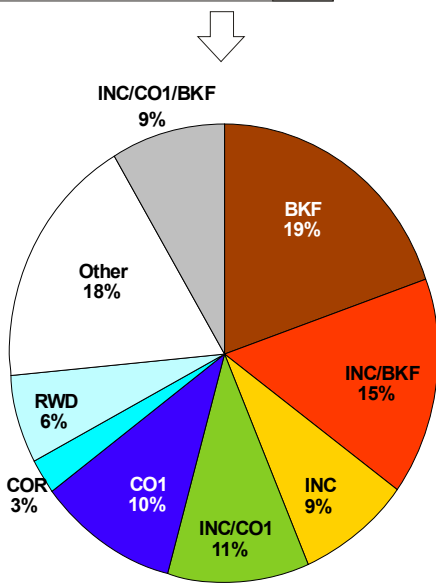
Note for both populations the presence of differences in activity at different periods during trials (delay, target Onset (On), Touch, post-touch...). Note also that some neurons with effects Search vs Repetition before the Feedback also present feedback-related activity.



**Figure S4.** Illustration of the procedures for TEST1 and TEST2 **A.** Example of measures taken on one single unit activity. The activity for the 4 feedbacks are represented on the left histograms. Threshold for TEST1 is at 5SD plus a test on duration (see experimental procedures). The output of the test is indicated (STAT: 0 1 0 0) 1 and 0 denote the significance for each feedback and are used to form the table in figure S5. The histogram on the right represent the average measures used for TEST2. **B.** Plot of data obtained from 231 units having activity superior to 3SD for either INC or CO1. Activities >5SD are used for measure of feedback preferences. Those for which activity for INC and CO1 are >5SD and are not different from each other at 3SD are represented by dark plain circles. Those cells could be identified as INC/CO1 cells depending on their activity for COR and BKF. Note that this plot does not strictly reflect the final selection of INC, CO1, or INC/CO1 cells since it does not take into account data for COR and BKF conditions. See Figure S5.

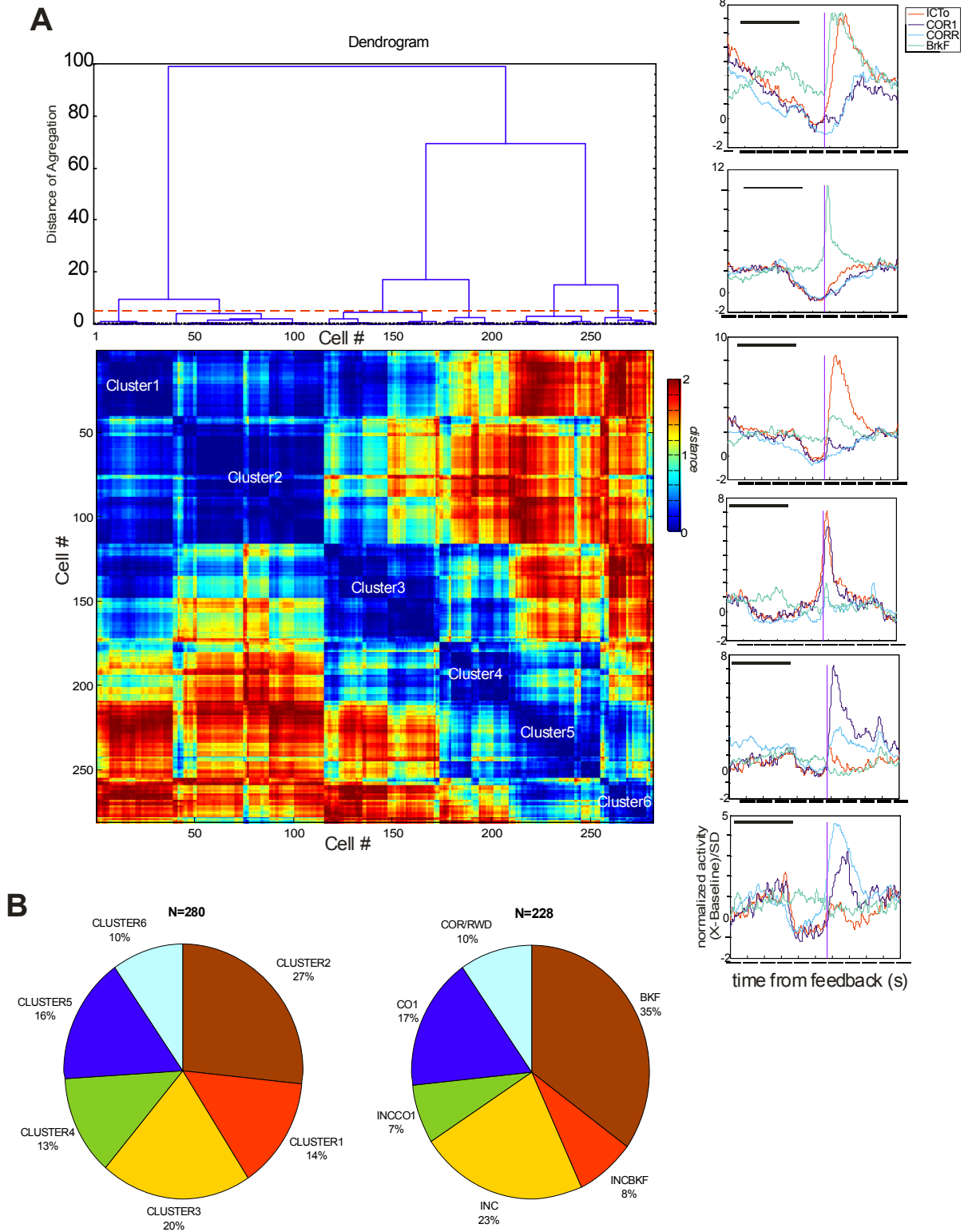
**A** Results from TEST1 - N=280

INC	CO1	COR	BKF	NB	
1				24	INC
	1			29	CO1
		1		7	COR
			1	55	BKF
1	1			30	INC/CO1
	1	1		17	RWD
1			1	43	INC/BKF
1	1		1	24	INC/CO1/BKF
		1	1	3	OTHER
	1	1	1	4	
1		1	1	6	
1	1	1		8	
1		1		2	
		1	1	8	
1	1	1	1	20	



**Figure S5.** Data from TEST1 and TEST2. **A.** number of significant activity at TEST1 for at least one feedback (n=280). The table shows the numbers for each combination. 1 means significant for the corresponding feedback named on top of the table. On the right the corresponding type names are given for clarity. At the bottom the pie chart shows the proportions with output of TEST2 and Clustering (see figure S6). **B.** Raw data for each feedback CO1, COR and BKF against INC for neurons classified as INC (top), INC/CO1 (middle) and CO1 (bottom). Each unit is thus represented by 3 points.

Note that while TEST1 is used to detect significant responses, TEST2 is used to determine feedback preference. However results from TEST1 already show the presence of feedback selectivity.



**Figure S6.** Supplementary analysis for neuron clustering. **A.** Results from automatic hierarchical clustering. See notes for details. On the top the dendrogram represents the tree of classification constructed by the algorithm. **B.** Pie charts show the proportions of cells in each cluster found with the two methods (original and hierarchical clustering), combining COR and RWD and removing OTHER for purpose of comparison. The two populations are not different:  $\text{Chisq}=11.23664$ ;  $\text{df}=6$   $p=0.081$ .

**V. Expectations, gains, and losses in the anterior cingulate  
cortex**

# Expectations, gains, and losses in the anterior cingulate cortex

JÉRÔME SALLET, RENÉ QUILODRAN, MARIE ROTHÉ, JULIEN VEZOLI,  
JEAN-PAUL JOSEPH, AND EMMANUEL PROCYK

*Inserm U846, Stem Cell and Brain Research Institute, Bron, France  
and Université de Lyon 1, Lyon, France*

The anterior cingulate cortex (ACC) participates in evaluating actions and outcomes. Little is known on how action–reward values are processed in ACC and if the context in which actions are performed influences this processing. In the present article, we report ACC unit activity of monkeys performing two tasks. The first task tested whether the encoding of reward values is context dependent—that is, dependent on the size of the other rewards that are available in the current block of trials. The second task tested whether unexpected events signaling a change in reward are represented. We show that the context created by a block design (i.e., the context of possible alternative rewards) influences the encoding of reward values, even if no decision or choice is required. ACC activity encodes the relative and not absolute expected reward values. Moreover, cingulate activity signals and evaluates when reward expectations are violated by unexpected stimuli, indicating reward gains or losses.

Decisions rely on the estimation of the outcome that one will get after a choice is made and an action performed. This estimation, the expected value, is based on the representations of expected and obtained rewards—and more generally, outcomes—that are associated with objects or act through learning (Lee & Seo, 2007). Value is affected by time of occurrence, probability, frequency, valence, and size of rewards. The ensemble of alternative outcomes available in the current environment can also have an effect on expected values.

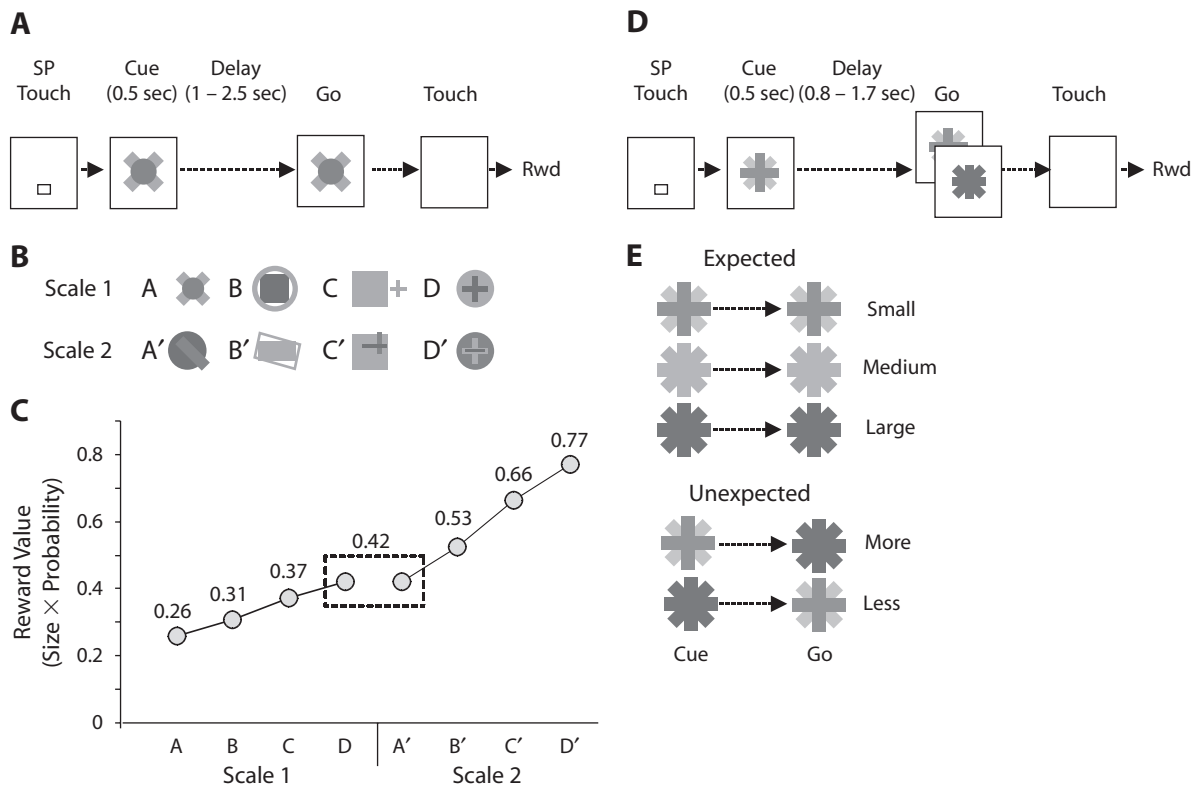
The processing of rewards involves a so-called reward system, a network of brain structures including the orbitofrontal cortex (OFC), the ventral striatum, and the mesencephalic dopaminergic system and the anterior cingulate cortex (ACC; Schultz, 2000). OFC activity is modulated by expected outcomes and reflects the relative values assigned by the animals to alternative choices (Padoa-Schioppa & Assad, 2006). Encoding of reward values by dopaminergic neurons is adaptive and relative to the potential outcomes (Tobler, Fiorillo, & Schultz, 2005). Within the reward system, the ACC has a particular position. Its role most likely consists of building outcome–action associations that serve to elaborate with experience the expected value of particular decisions (Kennerley, Walton, Behrens, Buckley, & Rushworth, 2006; Rushworth, Walton, Kennerley, & Bannerman, 2004). There is evidence that the ACC is involved in representing expected values (Amiez, Joseph, & Procyk, 2006). Thus, one can also expect relative coding of reward values in the ACC.

ACC function also encompasses the voluntary selection of behavior and positive and negative outcome evalua-

tions (Amiez, Joseph, & Procyk, 2005; Shima & Tanji, 1998; Walton, Devlin, & Rushworth, 2004). Several theories are proposed to explain ACC activation in humans during tasks that involve active performance monitoring (Holroyd & Coles, 2002; Kerns et al., 2004; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004; Rushworth et al., 2004). Signals from ACC have been interpreted in terms of the detection of conflict in processing competitive representations—for example, alternative action plans (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004). These ACC signals could also possibly reflect detection of events at odds with expectations, especially in terms of rewards (Gehring & Willoughby, 2002; Holroyd & Coles, 2002; Rushworth et al., 2004). Indeed, ACC feedback-related activity varies with reward prediction errors during learning (Amiez et al., 2005; Holroyd & Coles, 2002; Matsumoto, Matsumoto, Abe, & Tanaka, 2007).

The present experiments were designed to further investigate the representations of expected values. We report recordings in the ACC of monkeys performing two tasks: the scaled-reward task, and the expect task that involved neither making a decision between alternative choices nor learning particular reward values. The first task was used to evaluate whether modulations of ACC activity by values would be influenced by context—that is, by the other rewards available within a block of trials and by the status of reward amount (fixed vs. probabilistic). The second task was designed to search for ACC activity related to the evaluation of events signaling a change in outcome that would be at odds (with gain or loss) with the present expectation.





**Figure 1. Behavioral tasks (A–C, scaled-reward task, D–E, expect task).** (A) Schematic representation of the scaled-reward task. The animal started a trial by touching the starting position (SP) and maintaining the touch. Then a cue switched on for 0.5 sec. The cue indicated the amount of reward delivered in case of successful trial. After a variable delay, the item switched on again (go signal), and the animal could release the starting position and touch the item. Six hundred milliseconds after the touch, the animal received the reward. (B) Cues used for the four reward conditions in each scale. Cues from one scale were presented in a block of trials. (C) Graphic showing the reward value (size  $\times$  probability) associated with each reward condition in each scale. (D) Schematic representation of the expect task. The task is similar to the reward-scaled task that was described in A. The major difference is that in some trials, the go item is different from the cue (in about 25% of trials). (E) Representation of the cue/go pairs used in this study. In three conditions, the go is identical to the cue, and the expected reward is delivered. In two conditions, the go item is different from the cue, and the reward to be obtained is larger (more) or smaller (less) than the expected reward.

## METHOD

### Behavior

Housing, surgical, electrophysiological, and histological procedures were carried out according to the European Community Council Directive (1986), the Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, the Commission Nationale de l'Expérimentation Animale, and the Direction Départementale des Services Vétérinaires (Lyon, France). Each animal was seated in a primate chair within arm's reach of a tangent touch screen (Microtouch System) coupled to a TV monitor. In the front panel of the chair, an arm-projection window was opened, allowing the monkey to touch the screen with one hand. A computer recorded the position and accuracy of each touch. It also controlled the presentation via the monitor of visual stimuli (color shapes), which served as light targets (CORTEX software, NIMH Laboratory of Neuropsychology, Bethesda, MD). Eye movements were monitored using an Iscan infrared system (Iscan Inc.).

Two male rhesus monkeys were trained in both the scaled-reward task and expect task (Figure 1). In each task, the stimuli were fixed from one day to another. They were presented in the center of the screen, were  $4 \times 4$  cm in dimension, and were composed of superimposed shapes of different colors. In both tasks, each trial was self-initiated by the monkey upon touching a starting position (SP) on the screen. The animal then had to hold this position. After a short delay, a visual cue appeared at the center of the screen for 500 msec. After

a waiting delay (from 1,000 to 2,500 msec in the scaled-reward task and from 800 to 1,700 msec in the expect task), a go signal appeared. The animal had to touch the stimulus that was given at the go signal. A reward juice was delivered 600 msec after the touch.

### Scaled-Reward Task

The scaled-reward task was designed to measure the effect of reward size expectation on ACC activity and to test whether expected reward sizes were encoded in a linear or relative fashion by the firing rates. Moreover, different scales of reward were presented in different blocks in order to test the effect of context (i.e., the other potential rewards in a block). Two scales of four stimuli–reward couples were used. In each scale, the extremes were associated with fixed reward, and the mediums were associated with probabilistic rewards. Reward values for each stimulus were calculated as follows: value = size (ml)  $\times$  probability of the reward.

In the lower scale (Scale 1), the stimuli were named A, B, C, and D. In the larger scale (Scale 2), the stimuli were named A', B', C', and D'. Reward value associated with each stimulus is reported in Figure 1.

The different values are listed below.

Scale 1: A,  $0.26 = 0.26 \text{ ml} \times 1$ ; B,  $0.31 = (0.26 \times 0.7) + (0.42 \times 0.3)$ ; C,  $0.37 = (0.26 \times 0.3) + (0.42 \times 0.7)$ ; and D,  $0.42 = 0.42 \times 1$ .

Scale 2: A',  $0.42 = 0.42 \times 1$ ; B',  $0.53 = (0.42 \times 0.7) + (0.77 \times 0.3)$ ; C',  $0.66 = (0.42 \times 0.3) + (0.77 \times 0.7)$ ; D',  $0.77 = 0.77 \times 1$ .

Importantly, in order to test the effect of context, the reward value of  $A'$  was equal to that for  $D$ , with the difference that  $A'$  is the minimum reward of Scale 2 and  $D$  is the maximum reward of Scale 1.

Scales were presented in blocks of trials that were usually interspaced by either rest or a block of trials of the expect task. Thus, the time interval between tests could vary from 1 to 15 min. Each scale was presented once or twice, depending on the stability of recordings.

### Expect Task

The expect task was designed to test whether ACC generates specific signals at the onset of events that indicate a discrepancy between the expected reward and the reward to be obtained.

In three conditions, three stimuli were associated with small (0.21 ml), medium (0.48 ml), or large (0.96 ml) rewards. In about 75% of small and large trials and in 100% of medium trials, the go signal was identical to the cue, thus confirming the expected reward. In 25% of both small and large trials, the go signal did not match the cue. After a cue indicating a small reward, the item referring to a large reward appeared and indicated more (than what was expected). After a cue indicating a large reward, the item referring to a small reward appeared, indicating less (than what was expected). There were five different types of trials: large–large, medium–medium, small–small, large–less, and small–more. The procedure for mixing conditions was made by providing in the random selection additional trials for incongruent conditions. Thus, at the beginning of trials, the average probabilities for the cues small, medium, and large to appear were .37, .27, and .36, respectively (computed from 1,687 trials).

### Behavioral Measures

Monkeys were required to respond within defined time limits for reaction time (RT) and movement times. We tested various time limits from a 300 to 600 msec delay for both RT and movement time. These constraints were adapted online to allow the animal to perform at an appropriate performance level in order to give sufficient numbers of rewards. The RT for arm movements (from go to start-position release) and the number of errors were measured. Errors of several types (no start, no go, late response, early response) were analyzed separately.

### Recordings

Monkeys were implanted with a head-restraining device, and an atlas-guided (Paxinos) craniotomy was performed in order to expose an aperture over the prefrontal cortex. A recording chamber was implanted with its center placed at stereotaxic anterior level +31. A vertical chamber implanted vertically on the midline was used for Monkey P. A lateral chamber positioned at 32° from the vertical plane was used for Monkey M. Neuronal activity was recorded using epoxy-coated tungsten electrodes (1–4 M $\Omega$  at 1 kHz; FHC Inc., USA). One to four microelectrodes were placed in stainless steel guide tubes and independently advanced into the cortex through a set of micromotors (Alpha-Omega Engineering, Israel). Neuronal activity was sampled at 13 kHz resolution. Electrode tracks and recording locations were verified using anatomical MRI for Monkey P and histology for Monkey M. Recording sites covered an area extending over about 6 mm (anterior to posterior), in the dorsal bank of the anterior cingulate sulcus, at stereotaxic antero-posterior levels superior to A + 30, and at depths superior to 4.5 mm from cortical surface. The recording zone corresponds to a region that has been recorded in previous reports and in which error-related activity has been observed (Amiez et al., 2006; Ito, Stuphorn, Brown, & Schall 2003; Procyk, Tanaka, & Joseph, 2000). This part of the anterior cingulate cortex lies at the same anterior level as the SEF, and includes part and goes anterior to the rostral cingulate motor area (CMAR), as evaluated from previous publications (Ito et al., 2003; Shima et al., 1991).

Single unit activity was identified using online spike sorting (MSD, AlphaOmega). The activity of single neurons was analyzed with respect to different events and outcomes (conditions) by using averaged peristimulus histograms (PSTHs) and trial-by-trial spike counts. Statistical evaluations of neural activity were done using

average spike frequency measured in separated time epochs delineated in each trial (NeuroExplorer, Nex Technology; MatLab, The MathWorks Inc.). PSTHs had a binning of 0.01 sec and were Boxcar averaged. Average population activity was smoothed using a lowess fitting (precision 0.02; Statistica, Statsoft Inc.).

### Analyses

For the scaled-reward task, we selected 7 epochs: SP, onset starting position to 300 msec after touch of the position; cue, 500 msec period following cue onset; delay, the first 500 msec of the delay; go, from the go signal to the starting position release; movement, from the release lever to target touch; post touch, from target touch to reward delivery, and reward, 600 msec following reward delivery. A baseline epoch was defined as the last 500 msec of the ITI. Expected reward-size effects were tested using a two-way ANOVA, with epoch  $\times$  reward as factors ( $p < .05$ ).

One issue is whether the neural activity encodes expected reward values monotonically. In order to address this problem, we first selected one particular epoch per cell. We used a selectivity index based on a nonparametric one-way ANOVA (Kruskal-Wallis test, the factor reward size). The analysis extracted a  $\chi^2$  value. We used it as a measure of the variance explained by reward size. The epoch in each cell with the largest  $\chi^2$  value was selected for further analyses. A normalization was then adopted that (1) transformed activity in Trial A ( $A'$ ) and Trial D ( $D'$ ) to 0 and 100, respectively, and (2) linearly adjusted the value observed in the other trials to this new scale. Let  $X$  be the average activity measured in 1 epoch; we normalized  $X$  by:  $X \rightarrow 100 \times (X - A)/(D - A)$ , where  $A$  and  $D$  represent the average activity for the same epoch in Trials A and D. With this transformation, the activity in both Trial A and Trial D in particular became equal to 0 and 100, respectively, independently of whether activity in Trial D was initially larger or smaller than that in Trial A (see Figure 5). The normalization was applied using activity for Trials A and D as reference for neurons having significantly different activity in Trials A and D. Activity in  $A'$  and  $D'$  were used as references for neurons having significantly different activity in trials  $A'$  and  $D'$ .

For the expect task, change in neural activity (neural response) was tested for being event related. A change in activity was considered to be significant if in at least one condition, the average activity measured within the 500-msec post-event (post-cue or post-go) exceeded more than twofold the standard deviation of the preevent average activity (taken during the window  $-600/-200$  msec preceding the event alignment time), and remained above this threshold for more than six 0.01 sec bins. Average activity was measured by detecting the peak in average activity (all conditions combined) in the 500 msec following event times and computing the average activity in a  $-160$ -msec to a  $+160$ -msec window around the peak time. The average activity was standardized to the mean and standard deviation of the baseline activity taken from  $-600$  to  $-200$  msec before event onset. Resulting data were expressed in number of sigma ( $SD$ ) of the baseline.

Average population activity on single units showing significant effects was constructed to illustrate the statistical results. This format was also used to observe the dynamic of the average activity in the different subpopulations.

## RESULTS

### Scaled-Reward Task: Expected Values and ACC Activity

#### Behavior

Errors in Monkey P (Figure 2A) were primarily due to no-go responses (no arm movement toward the target) and to a small proportion of no-start responses (trial not initialized). Error rates tended to be smaller for large rewards within each scale. RTs were statistically the same in all trials. In Monkey M (Figure 2B), the rates of errors (because of no-go trials) were smaller than those in Monkey P. They

also tended to be smaller for large rewards. RTs did not vary within scales, only between scales. A global modulation of error rate by reward-size expectation in Scale 1 (assessed by the ANOVA;  $p < .05$ ) was observed for both monkeys. Furthermore, for both monkeys, we observed a significant difference in performance (error rate or RTs) between D trials and A' trials, indicating a context effect (Figures 2A and 2B).

In summary, the performance of the two monkeys was modulated by the expected size of rewards, although the context effect (D vs. A') and the block effect on errors were different between the two monkeys.

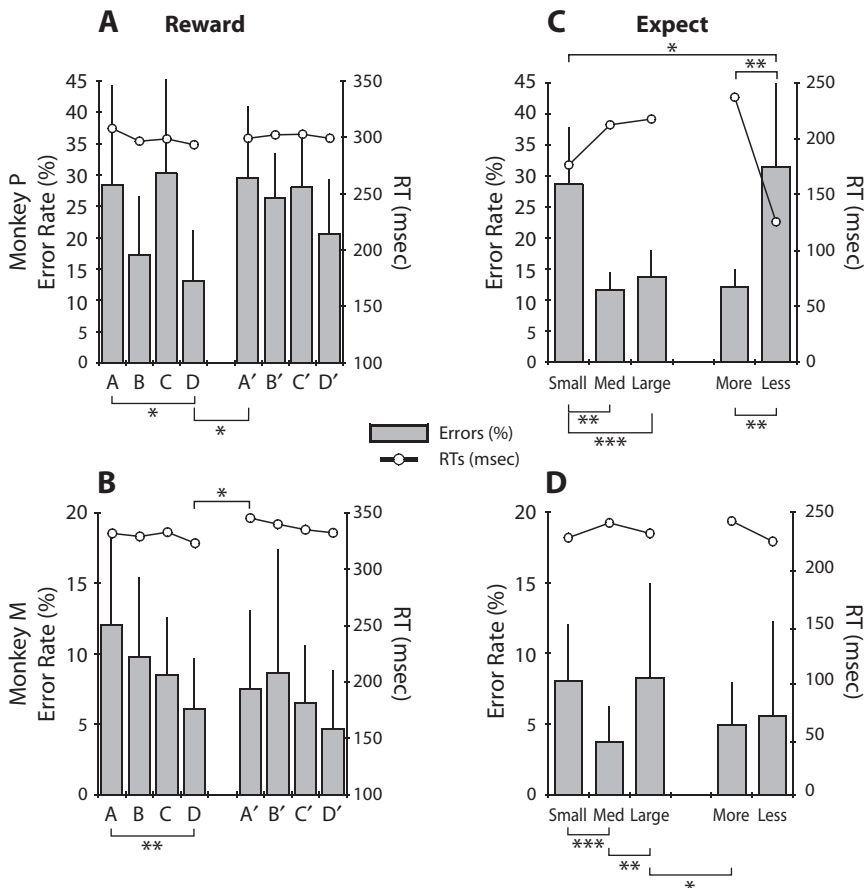
### Neuronal Data

This scaled-reward task was designed to assess how ACC neurons encode reward values. Our a priori hypothesis was that ACC encodes relative reward values in a context-dependent manner. Thus, the relative coding of rewards in one definite scale should be similar to those in another scale, even if absolute reward values are different.

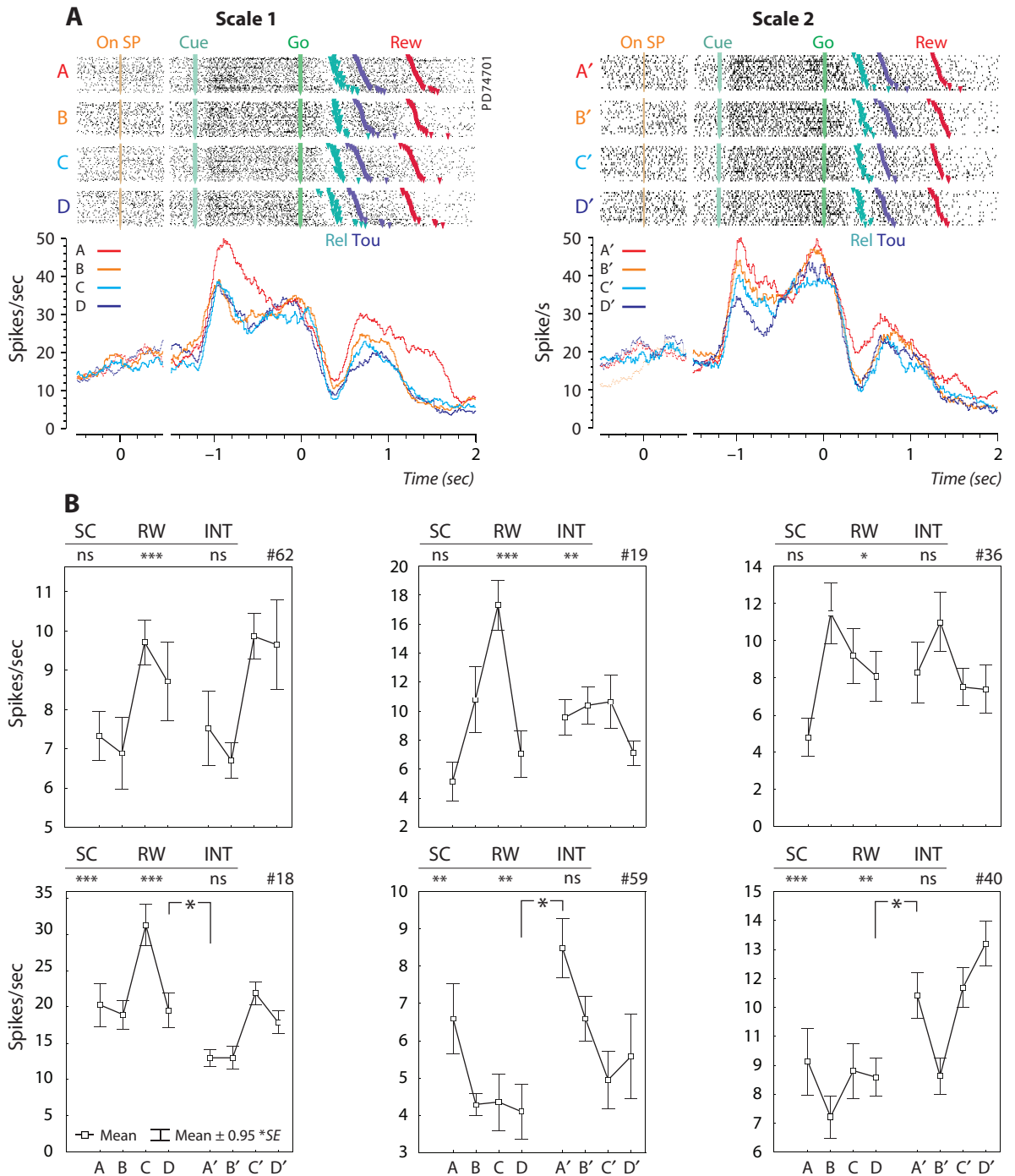
We first evaluated whether the neural activity recorded for each cell was modulated by the size of expected rewards. Figure 3A shows the activity of a typical example

cell. A two-way ANOVA (epoch  $\times$  reward value, threshold  $p < .05$ ) was performed independently for the two scales. Out of 62 cells, recorded for at least one reward scale (60 cells recorded for Scale 1, the smaller rewards, and 57 for Scale 2, the larger rewards), 24 and 25 showed a main effect of reward value and/or an interaction between reward value and epoch. Thus, the activity of 40% and 45% of ACC cells was modulated by expected reward values.

In order to characterize the type of coding (linear, tuned, etc.) that was performed by the cells, we worked on a group of cells ( $n = 23$ ) that fulfilled the following requirements: (1) They were recorded in both scales; (2) they revealed an effect of reward value in at least one scale (ANOVA, see above); and (3) their baselines for Scales 1 and 2 were not significantly different (Wilcoxon rank sum test,  $p < .05$ ). We then isolated the epoch for which the reward index was maximum (see Method). The reward index indicates the strength of the modulation by reward value. On average, maximum indices were found at epochs surrounding arm movements, suggesting that the best discrimination of reward values was taking place in association with movement planning and execution (Figure 4).



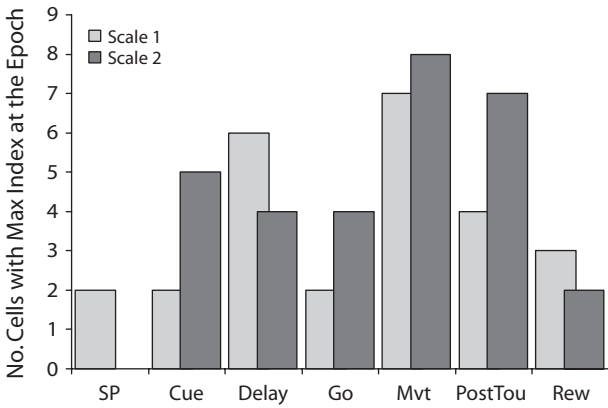
**Figure 2.** Behavioral data for Monkeys P and M in the scaled-reward (A–B) and expect tasks (C–D). Error rates (bars) and reaction times (RT; plots). One-way ANOVA: \* $p < .05$ . \*\* $p < .01$ . \*\*\* $p < .001$ . Significance of tests are shown on top for RT and below histograms for errors.



**Figure 3. Neuronal data in the scaled-reward task. (A)** Activity of one neuron that varies with reward values. Rasters and histograms are presented for Scale 1 (left) and Scale 2 (right) for each reward value (colors). Activity is aligned on the onset of the starting position (On SP), the cue onset (Cue), and on the go signal (Go). Colored triangles in rasters indicate the release of the starting position (Rel), the touch of the target (Tou), and the reward delivery (Rew). **(B)** Average activity for six individual cells. Each panel represent the eight averages corresponding to the reward values of the two scales (A, B, C, D and A', B', C', D', respectively). Statistical differences between average activity in D and A' are indicated inside the plot (Wilcoxon;  $p < .05$ ). Above each panel, the results from an ANOVA [scale ( $df = 1$ )  $\times$  RW ( $df = 3$ )] testing the effect of scale and relative reward values. The significance of each factor and of interactions are indicated ( $p < .05$ ;  $**p < .01$ ;  $***p < .001$ ). Note the similarity between the distributions of averages found in the two scales.

For the 23 cells, we plotted the average activity measured in the selected epoch. Six examples are presented in Figure 3B. Various relationships between expected re-

ward values and neural activity were found. The preferred expected value (the one for which maximum activity was found) within a scale could be the smallest (A or A'), the



**Figure 4. Scaled-reward task. Distribution of epochs with maximum reward index (revealed by a  $\chi^2$ ). Data are given for Scales 1 and 2 separately.**

largest (D or D'), or one of the intermediate (B, C, B', or C'). The encoding of expected reward sizes was different from cell to cell, as would be expected if cells had different tunings.

The experiment was designed specifically to test whether encoding of expected reward values in one definite scale is similar in another scale, even if absolute reward values are different (relative encoding).

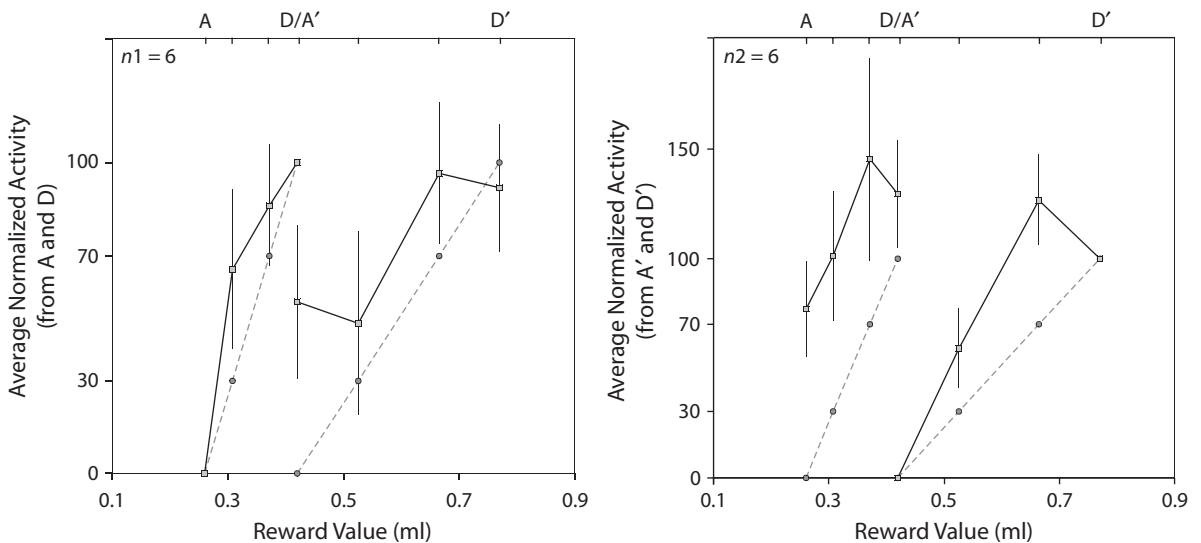
We first tested whether scale and reward were two interacting factors. A two-way ANOVA ( $p < .05$ ; scale  $\times$  reward-rank. For reward-rank, ranks are 1, 2, 3, and 4 for A, B, C, and D and for A', B', C', and D', respectively) was performed on the epochs with maximum index. Among the 14 out of 23 cells showed a reward-rank effect (at  $p < .05$ ), only 4 showed an interaction with the factor scale. Statistical

results are shown in Figure 3B for the examples. The absence of interaction in 10 out of 14 cells (two thirds) reveals the cases for which there was no change in relative encoding between the scales. Thus, a majority of the analyzed cells showed a relative and adaptive coding of expected rewards.

In order to further compare the two scales, we selected the cells for which the average activity differed between the extreme rewards (A vs. D and/or A' vs. D'). A Wilcoxon rank-sum test (at  $p < .05$ ) performed on epochs presenting the maximum index of selectivity revealed 11 cells with significant differences between A and D and/or between A' and D' (one cell showed an effect for both tests). Average population data for the 11 cells are shown in Figure 2. The left panel shows the average responses for six neurons with significantly different activity for A and D. For each neuron, the four averages of activity recorded in each scale (eight values) has been normalized so that activity for A is at 0 and activity for D is at 100 (see Method). Data are plotted against absolute reward values on the abscissa. The right panel shows the average responses for the other six cells with significantly different activity for A' and D' (one cell is also contributing to the graph in the left panel). For these cells, the normalization of the activity is based on the average activity for A' and D'.

The two plots in Figure 5 confirm at the population level that there is no monotonic increase or decrease according to the absolute reward values from one scale to another. Although the differences between rewards in one scale tend to disappear in the other, the averages stay in the same range. The graph shows as a comparison the activity that would be expected if it were linearly coding for the relative reward values within a scale (dashed lines).

In summary, 45% of cells were modulated by expected reward sizes. However, the subpopulation of cells that we



**Figure 5. Average normalized activity in the two scales for 11 cells with different activity in A and D (left;  $n1 = 6$ ) and/or in A' and D' (right;  $n2 = 6$ ). In each panel, the average activity for each reward value is normalized according to either the values in A and D (left) or A' and D' (right). The abscissa is in milliliters, and the corresponding reward value names are displayed on the top. D and A' have the same value. The graph shows as a comparison the activity that would be expected if it were linearly coding for the relative reward values within a scale (dashed lines).**

analyzed showed that the encoding of expected reward sizes available in one block is relative and not absolute.

**Expect Task: Unexpected Gains or Losses and ACC Activity**

**Behavior**

In Monkey P (Figure 2C), errors were the result of no-go responses. The proportion of no-go trials was larger for small rewards (*small* and *less* trials). The error rate was also higher in less conditions than in more conditions. RTs were shorter for small rewards. Note that the proportion of no-go errors was quite large and created problems for getting sufficient data in the less condition.

Monkey M (Figure 2D) made fewer no-go trials. Error rates and RTs were similar for small and large rewards, and for more and less conditions. Significant differences were observed in error rates only in small versus medium, medium versus large, and large versus more conditions.

In summary, the effects of reward schedules (reward size and more vs. less) were similar in the two monkeys, but were overall weaker for Monkey M.

**Neuronal Data**

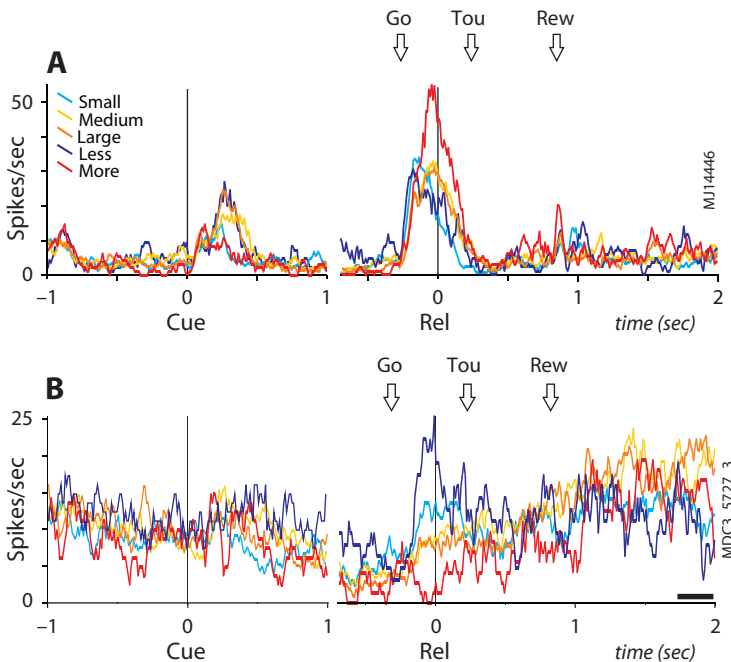
A total of 95 cells (59 in Monkey M and 36 in Monkey P) were recorded long enough to study activity at

the go signal in correctly performed congruent and incongruent trials (trials in which the monkey received a reward).

For 42 neurons (44%), the activity significantly increased within 500 msec after the onset of at least one of the three cues ( $>2$  SDs from precue; see Method). Of these cue-related activities, 45% ( $n = 19$ ) showed an effect of cue identity/expected reward size (ANOVA  $p < .05$ ).

Out of the 95 cells, 56 (59%) showed significant go-related activity (a significant increase) 500 msec after the go signal in at least one of the five conditions (less, more, small, medium, and large) ( $>2$  SDs from pre-go; see Method).

We were especially interested in whether cells could show distinct activity for more and/or less conditions after the go signal. A total of 16 cells had significant ( $>2$  SDs) and maximum average activity at the go signal for the more condition, in comparison with the small, medium, less, and large conditions. Eighteen other cells had significant and maximum average activity for the less condition in comparison with the small, more, medium, and large conditions. Two examples are shown in Figure 6. Figure 6A illustrates the phenomenon for more conditions. In the small-more condition, the more item (which is identical to the large item) induces higher activity in this cell than in all other conditions. There is no particular dis-



**Figure 6.** Examples of neurons in the expect task. Two examples of unit activities recorded in the five conditions. The histograms are aligned on the cue (Cue) on the left side of the figure, and on the release of the starting position (Rel), on the right side. Colored lines correspond to the different conditions (large, dark, orange dark; medium, light orange; small, blue; more, red, and less, dark blue). The cell in (A) shows an increase of activity at the cue that is statistically larger for cues announcing larger rewards than small rewards (small and more). The cell is more active at the go signal for the more condition. The cell in (B) presents a maximum activity at the go signal for less, and lower activity for the other conditions.

charge to the unexpected small. A similar effect is found for less neurons (see a single example in Figure 6B). The more and less effects are observed in the two population activity (Figures 7A and 7C). These data reveal that the ACC is signaling the discrepancy between the expected reward and the reward announced at the time of the go signal, even before any reward is delivered.

Modulation of activity at the cue and at the different go signals could possibly reflect a pure effect of probability of occurrence. The more item has a probability of .25 to appear after a cue indicating a small reward; the large cue has a probability of .36 of being presented, and the expected large go has a probability of .75. In this hypothesis, the activity should increase or decrease with probabilities. This was not the case for both less and more cells (Figures 7B and 7D). This result suggests that the more and less signals reflect the unexpected gain or loss in reward.

An important question concerns the specificity of ACC responses, whether they are always coding in one direction (more or less) or whether there are other activities reacting to both incongruent conditions (more and less) without specifying gain or loss. No cell was found to have significant activity in *both* more and less conditions, in comparison with the small and large conditions that would have revealed cells signaling a pure incongruent go signal.

## DISCUSSION

Our data show that ACC activity encodes expected reward values and that the coding is relative to the context. In our protocol, the context was the ensemble of alternative reward values given in the current block of trials. In addition, ACC unit activity signals the violation of expectations in terms of gain or loss of reward.

### Limitations

The effects of reward-size expectation or of incongruent conditions on behavioral performances were present—although not strictly identical—for the two animals. It is possible that the online adjustments of time constraints might have slightly influenced the speed and accuracy of responses for each animal. This procedure was used to adapt to each animal and avoid no-response or late-response errors that prevented us from recording neuronal activity for a sufficient number of trials. At the same time, it forced the animal to attend to the go signal. Other procedures might be considered to avoid behavioral discrepancies between subjects. In any case, the effects of experimental conditions on neuronal activity in the two monkeys were comparable.

The number of task-related neurons used to compare activity in Scales 1 and 2 in the scaled-reward task is low. Criteria on trial numbers also induced important data selection for the expect task for which there was a limited number of correct trials in the less condition. Conservative criteria were defined in order to avoid experimental biases. These criteria increased the relevance of our statistical results.

For both tasks, we used behavioral situations in which there was no challenge in terms of response choice. Doing so might have led us to record ACC at its minimal in-

volvement. Indeed, several lines of evidence suggest that ACC is much involved in situations in which actions are self-selected, outcomes are uncertain, and high behavioral flexibility is required (Procyk, Amiez, Quilodran, & Joseph, in press; Rushworth, Behrens, Rudebeck, & Walton, 2007; Rushworth et al., 2004). Yet, the recorded task-related activities showed different coherent effects of context and reward-size expectations in the two tasks.

### Expectations of Rewards

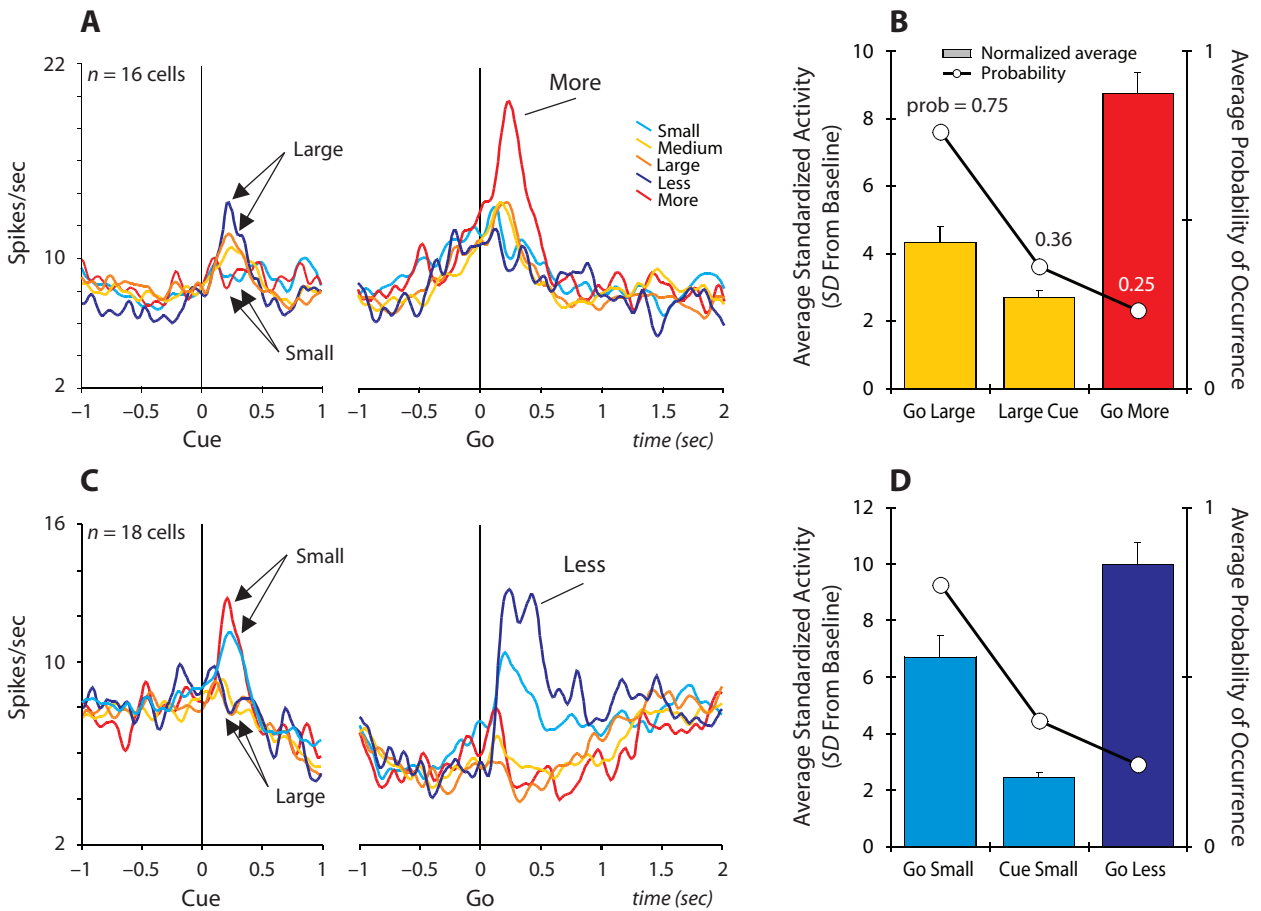
Amiez et al. (2006) have shown that in a probabilistic learning task in which decisions are adapted to maximize rewards, ACC neurons code for the average reward value of the best choice, the task-value (Amiez et al., 2006). Presently, we show that ACC activity is modulated by expected reward sizes even in a simple task that involved neither decision between several alternative choices nor learning of action values.

A near monotonic encoding of reward quantities within scales could be inferred from cells in which the response to D is different from the response to A, or the response to D' is different from the response to A' (Figure 5). For a subpopulation of cells, the activity in anticipation of fixed rewards was overall larger or smaller than that for intermediate rewards (D and C, D' and C'). Interpretation of these responses is not straightforward. It may reflect the different reward schedules (certain vs. probabilistic). A monotonic pattern of value coding in ACC has been observed previously in a choice task (Amiez et al., 2006). A monotonic coding of reward values might be a prerequisite to make optimal decisions in probabilistic environments. Thus, it might have been less likely to occur using the present protocol. On the other hand, nonmonotonic coding might reflect the existence of tuning curves that reveal the general mechanism of information processing by local cortical networks. Such a mechanism, observed for reward processing in other frontal areas (Padoa-Schioppa & Assad, 2006; Wallis & Miller, 2003), could also be applied to the ACC. Additional studies will be needed to further investigate the encoding properties of ACC neurons and the respective influences of context and reward schedule.

Importantly, our data show that within a particular context (block of trials, range of available rewards), values are encoded relative to each other. The relative encoding of reward values reveals adaptive properties of neural coding in ACC and suggests that relative encoding of rewards can be adjusted to any learned context. Adaptive coding is not specific to the ACC. Other brain structures (mesencephalic dopaminergic neurons, OFC, and striatum) encode relative reward values of expected or obtained rewards within a scale (Cromwell & Schultz, 2003; Tobler et al., 2005; Tremblay & Schultz, 1999). The adaptation of neural encoding is an important mechanism for the reward system to encode an infinite number of possible reward values in specific or changing environments.

### Violation of Reward Expectations

In situations in which reward-size expectations were violated by an incongruent event (expect task), the ACC showed activities that were signaling a gain or loss in re-



**Figure 7.** Population activity for two groups of cells in the expect task. (A) Average population activity for cells showing significant activity and maximum average at the go signal in small–more trials. Average activity obtained for each condition is aligned on cue and go separately. Colors indicate conditions as in Figure 6. Note that there is congruence between reward size preference at the cue and at the go signal, and that there is a strong magnification effect combined with a reward size effect at the go signal when the go item indicates an unexpected reward size. (B) Bar graph of average standardized activity ([activity – mean baseline]/SD baseline; see Method) for the different events ranked according to their average predictability in trials. The predictability (probability) is indicated on the superimposed plot. The figure shows that response to events is not following the probability. (C) Average activity for cells showing significant activity and maximum average at the go signal in Large–less trials. (D) same as in (C), but for the less population.

ward. This finding adds to our previous report of ACC error-related activities that are modulated by expectations (Amiez et al., 2005). In human ERP experiments, a mid-frontal negativity called *medial frontal negativity* (MFN) was found to reflect gain or losses (Gehring & Willoughby, 2002). The origin of the MFN is supposed to be in the ACC. The present study obtained the first unit activity data that directly support this hypothesis. Unit recordings confirm that ACC not only detects unexpected events but also evaluates them in terms of gain or loss in reward. At the population level, our data reveal that ACC encodes and discriminates both gains and losses (i.e., discrepancies in terms of rewards). The fact that ACC cells encode specifically gains or losses suggests that the output of the area concerns different neural populations in target structures and thus possibly induces different responses—for instance, in terms of adaptation.

Our experiment shows that this computation can take place in ACC even before any reward is delivered, by com-

parison of the value associated to a reward-predicting cue with the current expectation. This result is comparable to the MFN observed during a “slot-machine” task, in which the evaluation of outcomes was not contingent on any preceding choice or action (Donkers, Nieuwenhuis, & Boxtel, 2005). Importantly, the expect task involves a motor response that arises just after the evaluative signals; thus, any activity we recorded here can be interpreted in terms of action valuation.

**Conclusions**

Major theoretical positions regarding ACC function relate to error detection, conflict monitoring, and outcome–action association. They converge on the notion that ACC is detecting and evaluating unexpected events that relate to goal achievement and is using this evaluation to trigger adaptive mechanisms.

Our data show first that ACC activity encodes expected reward values, gains, and losses. Thus, our data support a



role of ACC in value estimation and computation of prediction errors, which are two key elements for reinforcement learning. One important result is that the encoding of values is relative. In other words, reward values are encoded in relation to alternative rewards (the context) and not on an absolute scale. Coding relative values is of primary importance for a structure involved in behavioral adaptation and internally guided decision making.

#### AUTHOR NOTE

Thanks to H. Kennedy for helpful comments and language editing. As part of our research on neurobiology of executive functions, these experiments benefited from funds from Inserm, Région Rhône Alpes, Agence National de la Recherche, Fyssen, and NRJ foundations. E.P. and J.P.J. are employed by the CNRS. J.S. is funded by the Ministère de l'Éducation et Recherche and the Fondation pour la Recherche Médicale. M.R. is funded by the Ministère de l'Éducation et Recherche, J.V. by the Région Rhône Alpes, and R.Q. by the Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, proyecto MECESUP UVA-106, and by the Fondation pour la Recherche Médicale. Address correspondence to J. Sallet, Inserm, U846, Stem Cell and Brain Research Institute, 18 Avenue Doyen Lepine, 69500 Bron, France (e-mail: sallet@lyon.inserm.fr).

#### REFERENCES

- AMIEZ, C., JOSEPH, J. P., & PROCYK, E. (2005). Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *European Journal of Neuroscience*, **21**, 3447-3452.
- AMIEZ, C., JOSEPH, J. P., & PROCYK, E. (2006). Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex*, **16**, 1040-1055.
- BOTVINICK, M. M., COHEN, J. D., & CARTER, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, **8**, 539-546.
- CROMWELL, H. C., & SCHULTZ, W. (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, **89**, 2823-2838.
- DONKERS, F. C. L., NIEUWENHUIS, S., & VAN BOXTEL, G. J. M. (2005). Mediofrontal negativities in the absence of responding. *Cognitive Brain Research*, **25**, 777-787.
- GEHRING, W. J., & WILLOUGHBY, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, **295**, 2279-2282.
- HOLROYD, C. B., & COLES, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, **109**, 679-709.
- ITO, S., STUPHORN, V., BROWN, J. W., & SCHALL, J. D. (2003). Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science*, **302**, 120-122.
- KENNERLEY, S. W., WALTON, M. E., BEHRENS, T. E., BUCKLEY, M. J., & RUSHWORTH, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, **9**, 940-947.
- KERNS, J. G., COHEN, J. D., MACDONALD, A. W., III, CHO, R. Y., STENGER, V. A., & CARTER, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, **303**, 1023-1026.
- LEE, D., & SEO, H. (2007). Mechanisms of reinforcement learning and decision making in the primate dorsolateral prefrontal cortex. In B. W. Balleine, K. Doya, J. O. Doherty, & M. Sakagami (Eds.) *Reward and decision making in corticobasal ganglia networks* (Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1104, pp. 108-122). New York: New York Academy of Sciences.
- MATSUMOTO, M., MATSUMOTO, K., ABE, H., & TANAKA, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nature Neuroscience*, **10**, 647-656.
- PADOA-SCHIOPPA, C., & ASSAD, J. A. (2006). Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature*, **441**, 223-226.
- PROCYK, E., AMIEZ, C., QUILDRAN, R., & JOSEPH, J. P. (in press). Modulations of prefrontal activity related to cognitive control and performance monitoring. In P. Haggard, Y. Rosetti, & M. Kawato (Eds.), *Attention and performance XXII: Sensorimotor foundations of higher cognition*. New York: Oxford University Press.
- PROCYK, E., TANAKA, Y. L., & JOSEPH, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nature Neuroscience*, **3**, 502-508.
- RIDDERINKHOF, K. R., ULLSPERGER, R., CRONE, E. A., & NIEUWENHUIS, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, **306**, 443-447.
- RUSHWORTH, M. F. S., BEHRENS, T. E. J., RUDEBECK, P. H., & WALTON, M. E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, **11**, 168-176.
- RUSHWORTH, M. F. S., WALTON, M. E., KENNERLEY, S. W., & BANNERMAN, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, **8**, 410-417.
- SCHULTZ, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **1**, 199-207.
- SHIMA, K., AYA, K., MUSHIAKE, H., INASE, M., AIZAWA, H., & TANJI, J. (1991). Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *Journal of Neurophysiology*, **65**, 188-202.
- SHIMA, K., & TANJI, J. (1998). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science*, **282**, 1335-1338.
- TOBLER, P. N., FIORILLO, C. D., & SCHULTZ, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, **307**, 1642-1645.
- TREMBLAY, L., & SCHULTZ, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, **398**, 704-708.
- WALLIS, J. D., & MILLER, E. K. (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *European Journal of Neuroscience*, **18**, 2069-2081.
- WALTON, M. E., DEVLIN, J. T., & RUSHWORTH, M. F. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, **7**, 1259-1265.

(Manuscript received February 3, 2007;  
revision accepted for publication August 31, 2007.)

## **1. Supplementary LFP data Sallet et al., 2007**

LFP data were removed from the article after the review process because associated with unit activity they were considered as redundant information. I will describe these ERP data which were nevertheless informative.

### **a) Recordings**

LFP were sampled at 900 Hz. Unit and LFP signals were taken from the same electrode, from which the signal was duplicated and conditioned separately (AlphaOmega). Signals for LFP study was filtered to isolate signals at 1 to 250Hz. Recordings were referenced on the guide tubes in contact with the dura and containing the microelectrodes..

### **b) Local Field Potentials**

We analyzed the local field potentials (LFPs) recorded simultaneously with unit activities. LFP signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed in the INSERM U280 laboratory (Inserm U280, Lyon, France). LFPs were visualized and analyzed in the form of event related potentials (ERP) aligned on either Cue or Go signals. ERP were baseline corrected using the average signal from -250ms to -50ms before events. Each set of data (named case) represents the activity recorded at one site (one depth for one track) in the ACC.

Wilcoxon tests for each condition were run on each 10ms bin of ERP signals from -200 to +400ms around events to detect changes (potentials) from baseline (-250ms to -50ms from reference event) evoked by the events. Percent of cases for which the tests was significant at  $p < 0.05$  were calculated for each 20 ms bins. Kruskal-Wallis comparisons were used to decipher whether and when significant differences between conditions could be observed. Statistical threshold was set at  $p < 0.05$ .

## **2. RESULTS**

Human experiments describe surface mid-frontal evoked potentials related to various feedbacks and outcomes, and various works targeted the ACC as the source of these surface potentials.

We looked at LFP activity recorded in 65 cases (42 in monkey M and 23 in monkey P; see methods). Analyses were based on event-related potentials (ERP) from LFP signals aligned on cue and GO signal. Two individual examples are shown in figure 73A-B for the 3 fixed conditions. At the population level, our data show that about 70-80% of cases showed significant changes in ERP within the 60 to 80ms after the cue onset for the different cues (Fig. 73C top left). This first wave of signal was followed by a second arising more slowly after 200ms and corresponding to a slower potential of often inverse polarity (Fig. 73B). At the population level, comparisons of activity between the different cues proved significantly different from baseline levels only after 200ms, and mainly when Small and Large cues were compared (Fig. 73C bottom left).

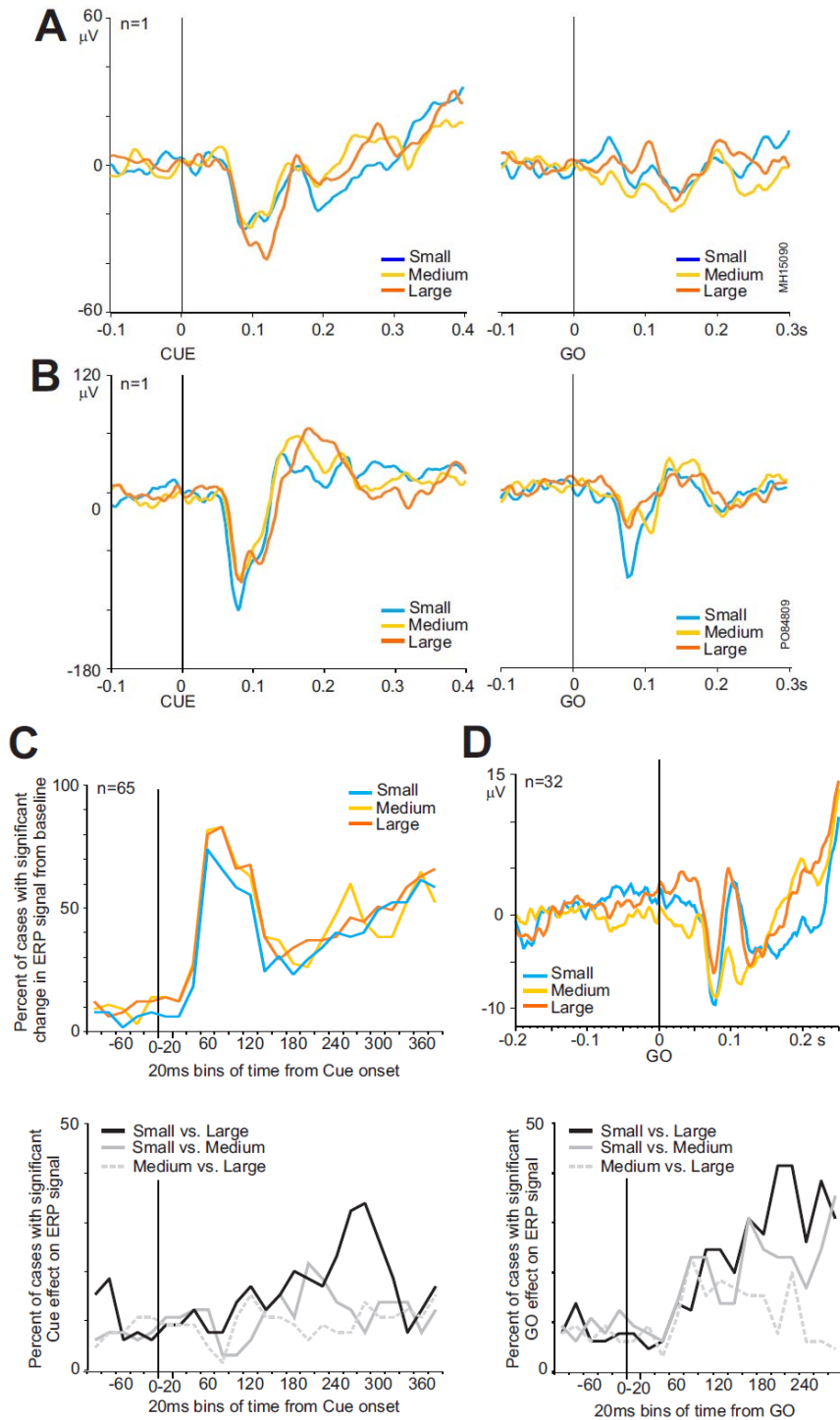
An analysis identical to the one used for the cues revealed significant differences from baseline even before the GO-signal and for all the time duration tested. This prevented us to statistically detect evoked potentials on average, and was a consequence of slow increases in signals in anticipation of the GO. However, ERPs at GO-signals were found (Figure 73B, D). To illustrate the presence of ERPs at the GO-signal we averaged signals aligned on the GO-signal from different cases (n=32) (Fig. 73D top). The figure illustrates the existence of GO-related ERPs. Few ERPs were detected to be larger for incongruent conditions, and they usually did not pass our statistical analysis. The observation of average traces revealed that out of 44 cases, 12% had specifically large ERPs for MORE, 15% for LESS, and 5% (2 cases) for MORE and LESS. Figure 73D-bottom shows that the contrasts between GO of different values show again a discrimination between items (expected reward sizes) after 180ms.

Interestingly, ERP evoked by cues were not systematically found for Go signals (a typical example is shown in figure 73A). A visual examination of a sample of cases for all three expected conditions showed that out of 44 cases, 100% showed an ERP at the cue onset, but only 73% revealed an ERP at the GO onset. Moreover, these GO-related ERPs were often found with strong differences in amplitude between the different conditions (see Figure 73B).

### **3. Discussion**

In situations where reward size expectations were violated by an incongruent event (Expect task), the ACC showed activities that were not only signaling the incongruence but also whether it led to a gain or loss of reward. This adds to our previous report of ACC error-related activities modulated by expectations (Amiez et al., 2005b). In human ERP experiments a mid-frontal negativity called MFN was found to be related to gain or losses

(Gehring and Willoughby, 2002). The origin of the MFN is supposed to be in the ACC. We show here the first unit activity data that directly support this hypothesis. Although our data were insufficient to analyze ERP signals from LFP in incongruent conditions at the population level, we occasionally observed ERPs related to MORE or LESS conditions. Those observed signals together with unit recordings show that ACC not only detects unexpected events but also evaluates them in terms of gain or loss of reward. Importantly our experiment shows that this computation can take place even before any reward is delivered, from the very values associated to visual cues, and by comparison with current expectations. This is comparable to the MFN observed during a slot machine type of task, in which evaluation of outcomes were not contingent of any preceding choice or action (Donkers et al., 2005). Note however that the Expect task involves a motor response that arises just after the evaluative signals; thus all any activity we recorded here can be interpreted in relation to reward oriented action.



**Figure 73** Event related potentials from LFPs in the Expect task. Cue and Go-related LFPs in the Expect task. A – B: two examples of evoked potentials at the Cue and Go onset. Example A illustrates a case in which the cue induces a significant potential but not the GO signal. C. Population statistics on event related potentials. On the top-left, the curves represent the proportions of cases with significant change in signal compare to pre-stimulus baseline (evoked potential). The time line in abscissa is comparable to the timeline in the examples shown in A and B. The bottom-left graphs shows statistics for cue (expected reward size) effects. Note that reward effects appear later, peaking at 300ms, and are maximal for discrimination between Small and Large cues. D. The top graph is an average signal computed from 32 cases, showing GO-related ERPs. Data in the bottom graph show statistical results for comparisons between small, medium and large conditions. Note the late effect of expected reward size.

**VI. Coordination of high gamma oscillations in the anterior cingulate and lateral prefrontal cortical areas**

# Coordination of high gamma oscillations in anterior cingulate and lateral prefrontal cortical areas

Rothé Marie, Quilodran René, Sallet Jérôme, and Procyk Emmanuel

<sup>1</sup> Inserm, U846, Institut Cellule Souche et Cerveau, 69500 Bron, France;

<sup>2</sup> Université de Lyon, Lyon 1, UMR-S 846, 69003 Lyon, France ;

## Corresponding author:

M.R.

Inserm U846, Institut Cellule Souche et Cerveau, 18 avenue du doyen Lépine, 69500 Bron, France

tel: 33 4 72 91 34 75

fax: 33 4 72 91 34 61

email: marie.rothe@inserm.fr

**Running title:** coordination between cingulate and lateral frontal areas

## Keywords:

*cortex*

*learning*

*LFP*

*error*

## **Abstract**

The anterior cingulate cortex (ACC) and the lateral prefrontal cortex (LPFC) process complementary information for planning and adapting behaviour. The question remains as to how these areas interact. Here we address this question by studying local field potentials recorded in both regions (ACC: 244 sites; LPFC 102 sites) in two monkeys performing a problem solving task that alternates exploration and exploitation behaviours with the specific prediction that interactions should occur mainly during exploration periods. We found that both areas showed increased power of high gamma oscillations after errors in exploration and after rewards in exploitation. Although sites were activated during the repetition period, latencies of the power increases revealed early activity in ACC followed by a later increase in LPFC only after errors or first correct trials during the search period. Simultaneous recordings (47 pairs) revealed correlations between high gamma power in the two areas around feedback, however, correlations were observed in both exploration and exploitation periods. Taken together our data suggest coordination between ACC and LPFC activity with relationships between the two areas likely to be expressed during adaptive as well as stable behavioural periods with different ways of interactions (correlations, latencies, increase in power) given the behavioural period.

## **INTRODUCTION**

Understanding the role of large scale network dynamics in cognitive functions requires the study of structure to structure interactions (Varela et al., 2001). The first step to understand such interactions is to understand structures functional specificity. For example, several frontal areas process common or complementary information for planning and adapting behaviour. The anterior cingulate cortex (ACC) and the lateral prefrontal cortex (LPFC) represent different reward-related variables and contribute to the control and temporal organization of behaviour (Amiez et al., 2006). Specifically, both structures have been shown to participate to sequential planning and outcome valuation. In addition, ACC and LPFC co-express different states of activity during exploration for versus exploitation of rewards (Procyk and Goldman-Rakic, 2006, Landmann et al., 2007). While similarity of response suggests common or coherent functioning, differences in selectivity strength for spatial information, choice, or reward / action values support functional specificities (Seo and Lee, 2008, Wallis and Kennerley, 2010).

The second step in studying network dynamics is to understand structure interactions. A variety of mechanisms based on relations between frontal medial cortical evaluative structures and lateral cortical controlling structures have been proposed, in particular to



account for rapid behavioral adaptation (Dehaene et al., 1998, Botvinick et al., 2001, Aston-Jones and Cohen, 2005, Koechlin and Summerfield, 2007). For most theoretical models some product of performance monitoring (conflict detection, error or reward signals) is involved in the regulation of control. For example, evaluative signals from ACC would trigger increased control by LPFC. This relates to the important role of ACC in retro-active switching and in particular in the behavioral reactions to negative feedback (Hikosaka and Isoda, 2010). Note however that fMRI inquiries of whether signals in ACC predict changes in LPFC during specific adaptations (e.g. after conflict or error detection) remain inconsistent (Kerns et al., 2004, Fassbender et al., 2009, Hyafil et al., 2009).

Recent research suggests neurobiological mechanisms by which ACC and LPFC could interact (Medalla and Barbas, 2009) but much work remains to understand the physiology of such interactions. So far there is little data on the neurophysiological interactions between ACC and LPFC during adaptation. Several neurophysiological markers might be used to study cortico-cortical interactions. For instance, low frequency oscillations might be especially suited for mid- or long-distance interactions. Low rhythm synchronizations have been observed during cognitive tasks in the beta (Liang et al., 2002) or theta frequency band (Cavanagh et al., 2009) (Tsujimoto et al., 2006). Theta oscillations might also be the vehicle to coordinate high gamma oscillations and hence unit firing in distant areas (Sirota et al., 2008). High gamma activity reflects local information processing and conveys task-relevant information (Pesaran et al., 2002, Belitski et al., 2008). Unit activity and high gamma power of ACC local field potentials reflect feedbacks that are relevant for behavioral adaptation (Quilodran et al., 2008). One possibility is that such feedback-related signals are sent or shared with LPFC to implement adaptation. Importantly, models allow testable predictions regarding when and in which conditions ACC and LPFC might interact.

Here we compared activity in ACC and LPFC in monkeys performing a task requiring rapid adaptation and hence a putative coordination between the two areas. Using recordings of ACC and LPFC local field potentials and analyses of high gamma activity we tested three specific predictions: 1) that ACC and LPFC should show increased activity after outcomes in behavioral periods that require increased cognitive control, such as after negative feedbacks, 2) that ACC feedback-related activity after errors should precede LPFC increased activity, and 3) that powers of gamma oscillations simultaneously recorded in both structures are correlated.

## **MATERIALS AND METHODS**

Housing, surgical, electrophysiological and histological procedures were carried out according to the European Community Council Directive (1986) (Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Commission nationale de l'expérimentation animale) and Direction

Départementale des Services Vétérinaires (Lyon, France). Each animal was seated in a primate chair within arm's reach of a tangent touch-screen (Microtouch System) coupled to a TV monitor. In the front panel of the chair, an arm-projection window was opened, allowing the monkey to touch the screen with one hand. A computer recorded the position and accuracy of each touch. It also controlled the presentation via the monitor of visual stimuli (colored shapes), which served as light-targets (CORTEX software, NIMH Laboratory of Neuropsychology, Bethesda, Maryland). Eye movements were monitored using an Iscan infrared system (Iscan Inc. USA). Four target items (disks of 5mm in diameter) were used and disposed as represented in figure 1A. A central white square served as fixation point (FP). The lever was displayed just below the FP.

### ***Behavioral task***

Two male rhesus monkeys were trained in the Problem Solving task (PS task) (**fig. 1A-B**). Monkeys had to find by trial and error which target, presented in a set of four, was rewarded. Each block of trials (or problem) contained a search period (exploration) during which the animal was searching for the rewarded target and, after its discovery, a repetition period (exploitation) during which the correct response was repeated at least three times (**fig. 1B**). Each trial started by the onset of a starting target referred to as the 'lever'. The animal had to start a trial by touching the lever and holding his touch. The FP appeared and the animal had to fixate it with his gaze. A delay period (2s) followed, and was ended by the simultaneous onset of the four targets. At the FP offset the animal made a saccade toward a target, fixated it (0.5s), and then touched it following the GO signal. All targets switched off at the touch and a 0.6s delay followed before the feedback was given. A reward (squirt of fruit juice) was simultaneously delivered for choosing the correct target (positive feedback). If the choice was incorrect no reward was delivered (negative feedback, INC trials), the monkey could select another target in the following trial and so on until the solution was discovered (search period). Each feedback was followed by an inter trial interval of at least 1500ms. Any break in fixation requirements resulted in trial cessation.

After discovery of the correct target (1<sup>st</sup> correct trial, CO1) the animal was allowed to repeat the correct response (COR). In 90% of cases, after the third repetition, a red flashing signal (SCS, the four targets in red) indicated the start of a new problem, i.e. a search for a new correct target. In 10% of cases the repetition lasted for 7 or 11 trials. The "search" periods included all incorrect trials up to the first correct one, and the "repetition" periods all trials until completion of the required number of correct repetitions. Note however that in the current report we mainly focus on INC and COR trials comparing negative feedbacks in search and positive feedbacks in repetition.

### ***Recordings***

Monkeys were implanted with a head-restraining device, and an atlas-guided (Paxinos) craniotomy was made to expose an aperture over the prefrontal cortex. A recording chamber was implanted with its centre placed at stereotaxic anterior level +31. Neuronal activity was recorded using epoxy-coated tungsten electrodes (1–4 M $\Omega$  at 1 kHz; FHC Inc, USA). One to four microelectrodes were placed in stainless steel microguide tubes and independently advanced into the cortex through a set of micromotors (Alpha-Omega Engineering, Israel). Signals were sampled at 13 kHz resolution for single unit neuronal activity and at 781 Hz for local field potentials (LFP). Recordings were referenced on the guide tubes in contact with the dura and containing the microelectrodes. Recordings sites in ACC covered an area extending over about 6mm (anterior to posterior), in the dorsal bank of the anterior cingulate sulcus, at stereotaxic antero-posterior levels superior to A+30, and at depths superior to 4.5mm from cortical surface. This corresponds to a region recorded in previous reports and in which feedback-related activity has been observed (Procyk et al., 2000, Ito et al., 2003, Amiez et al., 2006, Quilodran et al., 2008). This part of the anterior cingulate cortex lies at the same anterior level as the SEF, and includes part of, and goes anterior to, the rostral cingulate motor area (CMAr) as evaluated from previous publications (Shima et al., 1991, Ito et al., 2003). Recording sites in LPFC were located mostly on the posterior third of the principal sulcus (area 9/46 from Petrides and Pandya, 1999). Locations were confirmed by anatomical MRI and histology (**fig. 1C**). Dual recordings were performed using a double ensemble of 4 microguides separated by 8 mm. The medial ensemble was used to drive electrodes toward the ACC, and the lateral one to the LPFC. The X/Y positions of the ensembles were interdependent and were positioned on the same rostro-caudal plane.

### ***Data analyses***

LFP signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed at the laboratory Inserm U1028 laboratory ( ex Inserm U821, Lyon, France, [http://u821.lyon.inserm.fr/index\\_en.php](http://u821.lyon.inserm.fr/index_en.php)). LFPs were visualized and analyzed in the form of time frequency analyses. The time frequency analyses contained the averaged power of each frequency ranging from 2Hz to 150Hz in 2Hz steps across all the trials for the entire data set. Data were analyzed in the time-frequency domain by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelets with a ratio  $f/\sigma_f$  of 7. We applied a Blackman window (=100) to eliminate border effects. Trials were aligned on feedback onset (reward or no reward). The average signal at all frequencies taken from -500ms to -300ms before INC or COR feedback was subtracted (common baseline) to the corresponding data. This baseline appeared to be the more neutral period in terms of power variations for the gamma band. An example of normalized time-frequency data aligned on the negative feedback onset is shown in **figure 2A**.

Recordings at single recording sites were analyzed independently, and selected for having correct recording quality (regarding electrical noise in particular). We evaluated post-feedback high gamma activity increases within 60-100Hz and 100-140Hz bands using time-frequency data for three types of feedback: INC, CO1, and COR. The two bands in higher frequencies were separated in order to improve signal detection. Indeed, as shown in **figure 2**, some sites revealed gamma activity in a sub-zone of the high gamma band, and averaging over the entire 60 to 140Hz window might have increased false negative detections. The different foci of high gamma power in the range 60 to 140Hz are frequently observed and might correspond to spatially dissociated neural populations. The latency of feedback-related gamma activity was taken as the time around the feedback onset at which the FDR data reached significance (fig **2B**) [This option allows to compute the False Detection Rate statistics after the Wilcoxon test. This is a possible solution for multiple testing problems. See: Genovese, C. R., N. A. Lazar, et al. (2002). "Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate." *Neuroimage* 15(4): 870-8.]; to be considered as significant, the gamma activity had to reach the threshold during at least 100ms; The distributions of gamma activity latencies observed in ACC and LPFC were compared with a Kruskal-Wallis test. Probability density estimate of latencies were displayed using a kernel density estimate (Matlab `ksdensity,width : 80`).

Linear correlations between the gamma power of ACC and LPFC were investigated in 47 pairs of simultaneously recorded sites in ACC and LPFC (monkey M: 14 pairs; monkey P: 33 pairs). Correlations were tested on sliding windows of 300ms by step of 100ms from -300 to 1100ms around feedback onset (12 intervals). Correlations were tested between the trial by trial high gamma powers measured in the different temporal windows of the two regions (12 temporal intervals), giving a 12x12 matrix of correlations. The statistical threshold was corrected for the multiple testing and set at  $0.05/12=0.0042$ . We then counted the number of pairs of recordings showing significant high gamma power correlation in at least one of the 144 ( $12*12$ ) time windows (see an example fig **3C**).

All comparisons of proportions were performed with a proportion comparison test (`prop.test` without Yates' continuity correction,  $p<0.05$ , R v2.11, R Foundation for Statistical Computing).

A drop in the 10-20Hz (beta) power seemed frequently present after feedbacks; we thus applied the same analyses than those just described for the high gamma band on power decreases in this frequency band.

## RESULTS

During recordings monkeys performed optimal searches (i.e. did not repeat incorrect trials) and optimal repetitions: average number of trials in search:  $2.4 \pm 0.15$  trials in monkey

M,  $2.65 \pm 0.23$  in monkey P (optimal performance is 2.5. See Procyk and Goldman-Rakic, 2006), in repetition:  $3.14 \pm 0.7$  trials in monkey M,  $3.4 \pm 0.55$  in monkey P. Optimal performances have been described in previous publications (Procyk et al., 2000, Procyk and Goldman-Rakic, 2006).

### ***Feedback-related High gamma oscillations***

We first evaluated the whole population of recordings performed in ACC and LPFC. This concerned 244 sites in the ACC (monkey M: 183; monkey P: 61) and 102 from LPFC (monkey M: 76; monkey P: 26). 45% of the ACC data used here were taken from a former dataset (Quilodran et al., 2008). Note that most recordings were performed separately in the two structures. 47 recording pairs of signals simultaneously recorded in the two cortical areas were also included in the analysis.

Significant feedback-related high-gamma bands activity was found in the ACC (Quilodran et al., 2008) and in the LPFC. We focused on variations related to feedback onset for INC, CO1 and COR trials.

Both regions were particularly active in the high gamma bands after positive and negative feedbacks. The increased power was observed on large bands from 60Hz to 140Hz with various expansions (**fig. 2A**).

In a first step, we evaluated the proportion of significantly activated sites (after feedback) for 60-100Hz and 100-140Hz. Results from both frequency bands were comparable: 12,3% and 17,6% of ACC recording sites (for 60-100Hz,  $N=30/244$ , and 100-140Hz,  $N=43/244$ , respectively) showed significant feedback-related increases in high gamma bands after errors (INC), compared to 9.4% and 10.2% of ACC recording sites for CO1 (for 60-100Hz,  $N=23/244$ , and 100-140Hz,  $N=25/244$ , respectively), and 31.6% and 29.9% after correct (COR) in repetition (60-100Hz:  $N=77/244$ , and 100-140Hz:  $N=73/244$ , respectively). The proportion of sites with significant gamma power increases for correct in repetition was significantly larger than for errors in search periods in ACC, and for both frequency bands (**fig 2C.**) (60-100Hz: INC/COR:  $\text{Chi}^2=25.3$   $p=4.8*10^{-7}$ ; CO1/COR:  $\text{Chi}^2=35.3$   $p=2.8*10^{-9}$ ; and for the 100-140Hz band: INC/COR:  $\text{Chi}^2=9.51$   $p=0.002043$ ; CO1/COR:  $\text{Chi}^2=28.2$   $p=1.09*10^{-7}$ ; INC/CO1:  $\text{Chi}^2=4.9$ ,  $p=0.026$ ). In a previous report we compared site by site the level of post-feedback activity in search and repetition periods (Quilodran et al., 2008). We found that ACC sites with higher feedback-related activity in search than in repetition were more frequent than the reverse. This is reflected here in the grand average raw signal (from all recording sites) showing a large dominant increase in power after incorrect feedbacks (**fig. 2D**).

Observations were similar for LPFC recordings, where feedback-related increases after errors were found in 37.3% and 31.4% (for 60-100Hz,  $N=38/102$ , and 100-140Hz,

N=32/102, respectively) of recordings sites (**fig. 2C**), compared to 8.8% and 6.9% for CO1 (60-100Hz : N=9/244, and 100-140Hz: N=7/244, respectively), and 42.2% and 41.2% (N=43/102; N=42/102) after correct in repetition. Increases after CO1 feedbacks were significantly less frequent for both frequency bands (60-100Hz: INC/CO1:  $\text{Chi}^2=21.67$   $p=3.2 \times 10^{-6}$ ; CO1/COR:  $\text{Chi}^2=28.1$   $p=1.1 \times 10^{-7}$ ; 100-140Hz: INC/CO1:  $\text{Chi}^2=18.3$   $p=1.9 \times 10^{-5}$ ; CO1/COR:  $\text{Chi}^2=31$   $p=2.5 \times 10^{-8}$ ). INC-related activities were less present than correct ones although the difference in proportions was not significant in this cortical area.

In summary, ACC and LPFC both revealed more frequent significant feedback-related high gamma responses after positive feedback in repetition than after feedback in search, but the stronger power increase took place during the search period.

### ***Distribution of high gamma latencies in the ACC and LPFC.***

One major question concerned the possible sequential activation of ACC and LPFC in response to negative feedbacks, as predicted by models of cognitive control. We first investigated whether the latencies of high gamma power increases after the errors in the search period were different in the two structures. Errors usually imply a need of rapid adaptation and thus should lead to the strongest interactions between ACC and LPFC. Positive feedbacks in our task imply a stay strategy which could lead to different interactions between the two cortical regions.

Latencies were computed by detecting the time point at which the high gamma power reached the statistical threshold for at least 100ms (see methods). We compared the overall populations of latencies for recordings in ACC and LPFC. Note that our method for investigating latencies of activity was sensitive to any activity occurring around feedbacks including pre-feedback anticipatory (300ms back) and late post-feedback activity (until 1100ms) that could correspond to late processing of feedback-related activity corresponding to inter-trial adjustments.

To represent the dynamical pattern of activity increases in both structures we produced the averaged normalized high gamma power modulations (in standard deviation from average baseline: -3 à +2s around feedback onset) curves for both regions. This clearly revealed that increases in power after errors occurred earlier for ACC sites than for LPFC sites (**fig. 3A**). In other words, power increases revealed a time lag in activity after errors between ACC and LPFC.

The latency distributions for high gamma power increases were significantly different between ACC and LPFC, with an advance of ACC activity over LPFC for feedback in search only (Kruskal-Wallis test, 60-100Hz: INC:  $p=0.0015$ , CO1:  $p=0.009$ , COR:  $p=0.6$ ; 100-140Hz: INC:  $p=0.0177$ , CO1:  $p=0.0023$ , COR:  $p=0.6$ ; **figure 3B**). Thus, high gamma power increases reached significance earlier in ACC than in LPFC during the search period.

Interestingly, activation latencies were more spread along the post-feedback interval in the repetition period. The lag in latency populations between ACC and LPFC disappeared for COR feedbacks, revealing a sharp change between search and repetition periods. In conclusion the latency distributions revealed that the coordination of ACC and LPFC activations changed between the two behavioral periods, with a clear lag between structures in the period requiring behavioral adaptation.

### ***Correlations of high gamma activity between the ACC and the LPFC.***

Given the profiles of high gamma activity in the ACC and in the LPFC after errors (**fig. 2A, 3A**) we wondered whether a quantitative link could be demonstrated between the gamma powers measured in the two regions. We tested the presence of trial by trial power correlations between ACC and LPFC sites recorded simultaneously. Using sliding windows of 300ms from -300ms to 1100ms around the feedback with 100ms steps (see methods and **fig 4A.**), we found for INC trials that 38.3% and 42.6% of ACC/LPFC sites (18/47 pairs for 60-100Hz and 20/47 pairs for 100-140Hz respectively) contained at least one time window with correlated high gamma activity. The proportion was 42.6% (20/47 pairs for both frequency bands) for CO1 trials, whereas 55.3% and 31.9% of pairs (26/47 pairs for 60-100Hz and 15/47 pairs for 100-140Hz) showed correlations for COR trials (**fig 4B**). To test whether correlations within correlation matrices of the different pairs overlapped in time, we examined the occurrences of correlations over all pairs. This revealed only weak, if any, overlap for (INC/CO1) search trials. We observed, for the 60-100Hz, in the search period a tendency for the early ACC power to correlate with a later LPFC power (**fig 4A**). However we couldn't observe the same phenomenon for the repetition period or for the 100-140Hz gamma band.

### ***Beta frequency band activity in the ACC and the LPFC.***

In one animal (monkey M), we repeatedly observed elevated beta oscillations power before feedbacks followed by a sharp desynchronization after the feedback. The FDR statistical method was used to determine the latencies of power decreases in the 10-20Hz range. A large proportion of recording sites contained decreases in activity of the beta frequency band after feedbacks. Decreases in activity were more frequent after feedbacks in the repetition period .compared to the search period in the ACC and in the LPFC (**ACC:** INC: 82/183 (44.8%) Co1: 39/183 (21.3%), COR: 137/183 (74.9%) and **LPFC:** INC: 49/76 (64.5%) Co1: 34/76 (44.7%) COR: 61/76 (80.3%)) (**ACC:** INC/COR:  $\chi^2=33.2$   $p=8.5 \cdot 10^{-9}$ ; CO1/COR:  $\chi^2= 102.9813$   $p= 2.2e-16$ ; INC/CO1:  $\chi^2= 21.7785$   $p=3.06e-06$ . **LPFC:** INC/COR:  $\chi^2=3.98$   $p=0.046$ ; CO1/COR:  $\chi^2= 18.9754$   $p= 1.324e-05$ ; INC/CO1:  $\chi^2= 5.202$   $p= 0.02256$ ) (**fig. 5A.**).

A significant difference in deactivation latencies between ACC and LPFC around the feedback occurred in the beta frequency band for the incorrect (fig **5B**) and first correct trials of the search period (Kruskal-Wallis test; INC:  $p=0.0027$ ; CO1:  $p=0.03$ ; COR:  $p=0.2857$ ) with an early LPFC activation compared to ACC (fig **5C**).

We tested whether power correlations took place between ACC and LPFC in the 10-20Hz and obtained positive results for both period of the task (INC:  $n=9/14$ ; CO1:  $n=10/14$ ; COR:  $n=14/14$ ) with a significantly more frequent correlations during the repetition period compared to errors in the search period ( $\chi^2 = 3.8957$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.04841$ ) (fig **5D**).

More frequent decreases in activity of ACC and LPFC took place in the repetition period than in the search period, however, as for the gamma frequency bands, significant differences in the deactivation latencies revealed a lag of activity latencies between ACC and LPFC only for the search period. The decrease in activity occurred first in the LPFC. The correlations of power in the beta frequency band were revealed between more pairs of sites during the repetition period compared to the incorrect trials of the search period. This must underline different way of interactions between ACC and LPFC depending on the behavioral period of the PST task.

## **DISCUSSION**

We focused on high gamma LFP (HG) recorded in ACC and LPFC to test three specific predictions: 1) that ACC and LPFC should show increased activity after outcomes indicated adaptation, 2) that in that case ACC feedback-related activity should precede LPFC, and 3) that simultaneous gamma powers recorded in both structures are correlated. We found that ACC shows advanced activation over LPFC after feedbacks of the search period, but that correlations of high gamma activity were present for both search and repetition period. In addition, no systematic directionality in the activation orders between cortical areas was found during repetition.

### **High gamma oscillations**

HG is considered as a good marker of local neural processing. Power in gamma bands contain task-related information and can be used to study functional specificity in local areas (Pesaran et al., 2002, Lachaux et al., 2007, Belitski et al., 2008). HG has been shown correlating with fMRI bold signal and correlate with local coupling of single spike activity.

As previously reported with various preparations, HG are usually negatively correlated with beta oscillations. As shown in **Fig. 2**, it is frequent to observe a reduction of beta power in parallel to an increased in HG (Buehlmann and Deco, 2008, Ray et al., 2008).



Our previous report showed that ACC feedback-related gamma activity was prominent for incorrect and first correct trials in search (Quilodran et al., 2008). The results presented here show that ACC activity occurs before the LPFC one in the search period. Thus both cortical areas have a particular role in encoding outcomes during the exploration phase of the trial and error task. This is in line with the recurring observations of fMRI bold increases in equivalent areas during cognitively demanding tasks in humans (Duncan and Owen, 2000).

One simple prediction to draw from cognitive control loop models is that ACC performance monitoring signals should occur before LPFC cognitive control-related activity, since the former is supposed to trigger the latter. We reasoned that during the PS task, negative feedback in search is likely to drive performance adjustment, and hence functional interactions between ACC and LPFC. Both structures showed increased high gamma oscillations after errors, with a lag in activity latencies placing ACC activations before LPFC. However, the dynamics of activity within the performance monitoring network is likely to be more complex than a simple one way causal relationship between ACC and LPFC. Unit activity in the supplementary eye field also reacts to errors with latencies shorter than in ACC (Ito et al., 2003, Emeric et al., 2008). Thus other cortical areas might be involved in error processing with different temporal dynamics. Note, however, that those studies measured error-related activity in a countermanding saccade task that might particularly reveal motor-related error signals whereas our task focuses on signals related to performance feedback. A second possible prediction from cognitive control loop models is that the amplitude of cognitive control correlates with the amplitude of performance monitoring signals. In most computational models prediction error signals or conflict monitoring outputs directly scale cognitive control (Botvinick et al., 2001, Brown and Braver, 2005). These hypotheses come in part from behavioral data suggesting that changes in cognitive control are gradual (Botvinick et al., 2001). We addressed this question by looking at correlation of high gamma oscillation powers in ACC and LPFC after errors and successes. This was motivated by the fact that gamma oscillation power could accompany the increased activity and synchrony of unit activity devoted to cognitive control. LPFC spikes show synchronization during working memory tasks (Funahashi and Inoue, 2000, Constantinidis et al., 2001). Sliding window correlation analyses were performed on simultaneous recordings in the two areas. 38.3%/42.6% of pairs for INC and 55.3%/31.9% of pairs for COR revealed power correlations between the distant LFP gamma oscillations. The fact that high gamma power correlations were present for both INC and COR trials contrasts with the fact that temporal organization of the local neural synchronization (high gamma power) occurred only after INC and CO1 of the search period. Overall, these results revealed that two different mechanisms and possibly two different modes of coordination might take place during search and repetition periods. In

their 2010 review, Engel and Fries suggested that maintenance of stable behavior is linked with interactions in the beta band between early and higher order areas, whereas gamma interactions would occur with a changing environment (Engel and Fries, 2010). The occurrence of temporal organization of high gamma power increases during the search period and the predominance of beta power correlation during the repetition period would support this hypothesis. The lower frequency band activity would allow the maintenance of a routine-like situation in the repetition period whereas higher frequency band activity would reflect network interactions specific of flexible behaviors. .

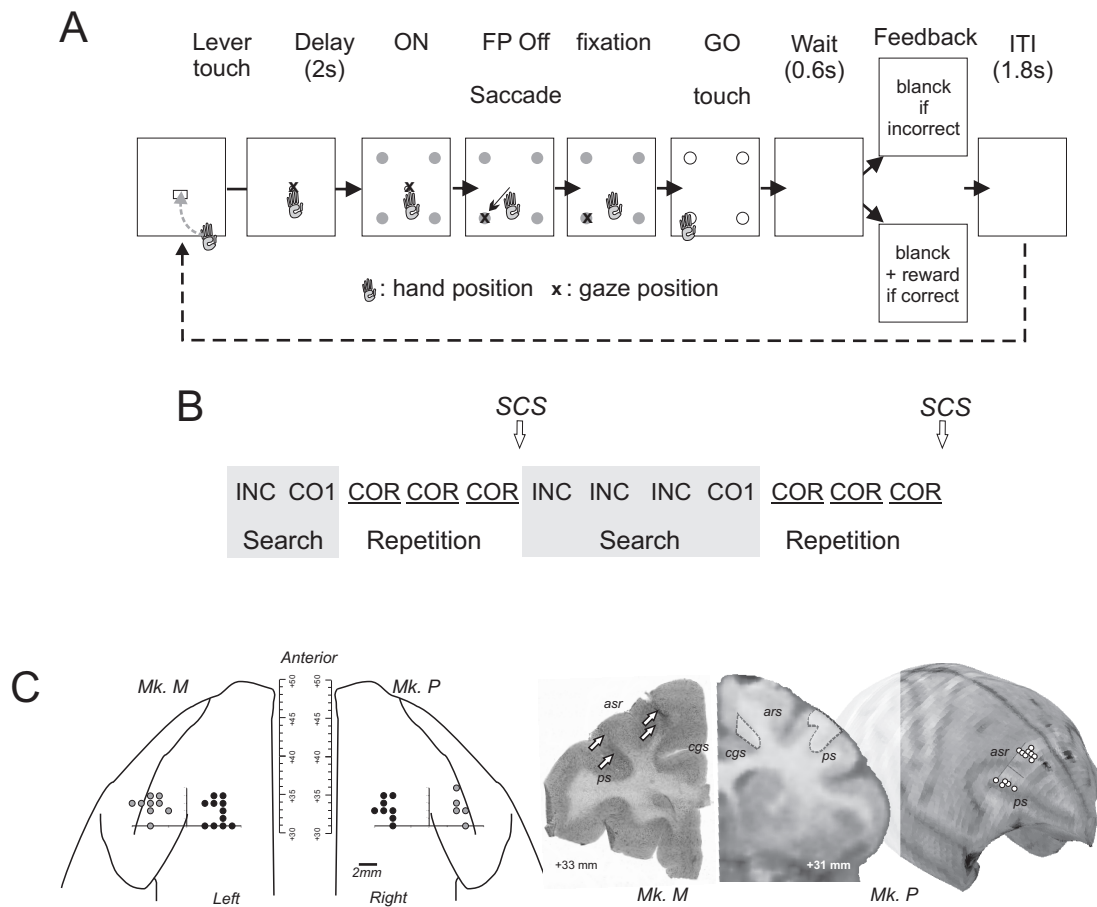
Several problems will need to be addressed to investigate further the relationships between medial and lateral frontal cortical areas. First, the sites of recordings selected in each area might be of importance. The functional relationships between two points of recording might depend on the type of cortico-cortical connections that exist between the lateral and medial subdivisions that are simultaneously recorded. Second, the type and direction of interactions could evolve and change over short time scales after feedback, from simultaneous activation, to sequential information specific processing, to synchronous recurrent activity. Note that such changing interactions could hardly be evidenced with variations in bold signals or with latencies of power increases. Specific analyses of unit and LFP, especially synchrony of low frequency oscillations, should address these issues in the future.

## **Acknowledgments**

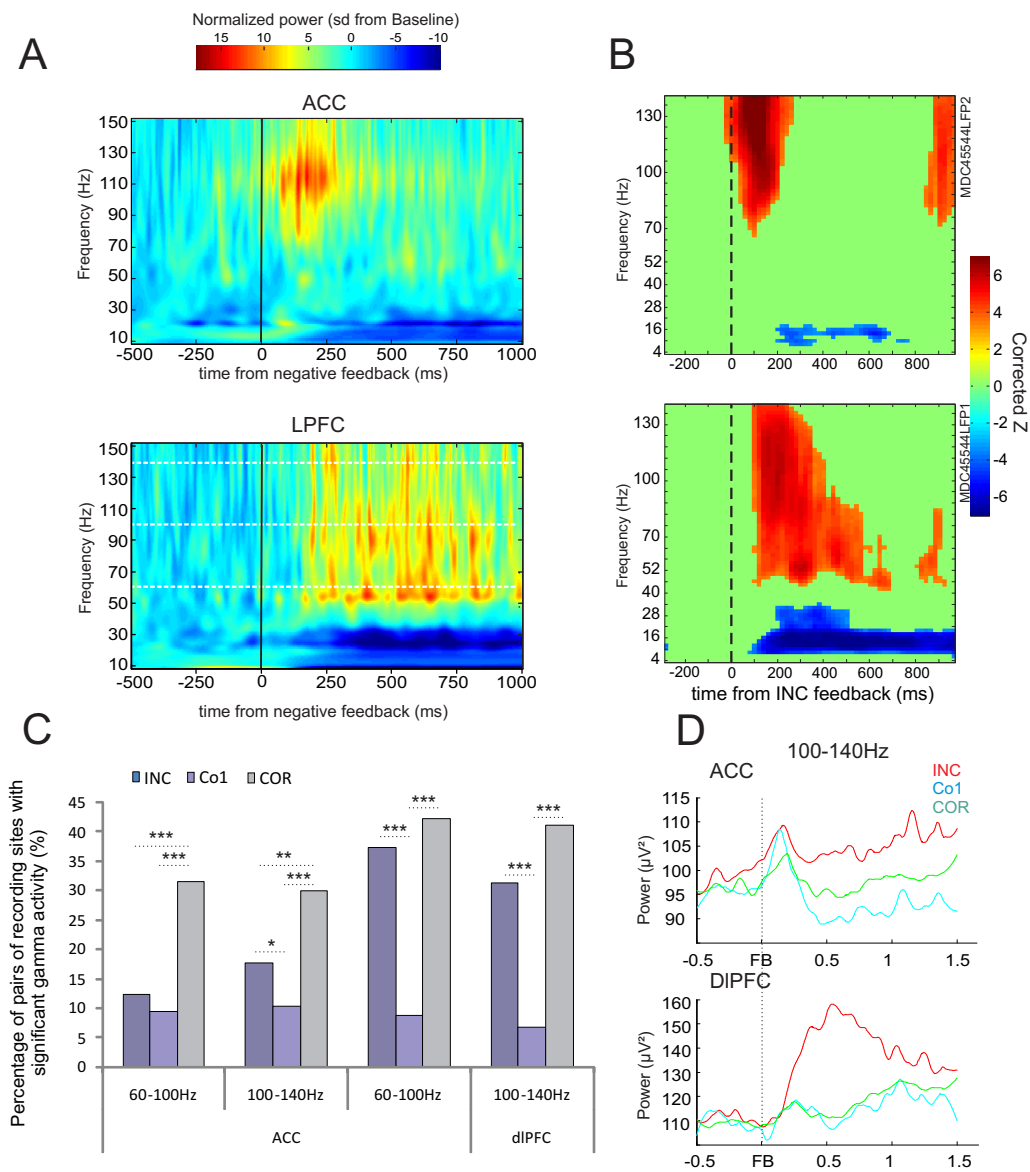
The authors are thankful to Dr C.R.E. Wilson for careful reading of the initial manuscript. This work was supported by the FYSSSEN foundation; NRJ foundation; Agence Nationale de la Recherche (ANR JCJC 06); and Région Rhône-Alpes projet Cible. MR and JS were funded by Ministère de l'Education et de la Recherche. RQ was funded by Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, proyecto MECESUP UVA-106. MR, RQ, and JS were also funded by Fondation pour la Recherche Médicale.

- Amiez C, Joseph JP, Procyk E (Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 16:1040-1055.2006).
- Aston-Jones G, Cohen JD (An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 28:403-450.2005).
- Belitski A, Gretton A, Magri C, Murayama Y, Montemurro MA, Logothetis NK, Panzeri S (Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci* 28:5696-5709.2008).
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108:624-652.2001).
- Brown JW, Braver TS (Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307:1118-1121.2005).
- Buehlmann A, Deco G (The neuronal basis of attention: rate versus synchronization modulation. *J Neurosci* 28:7679-7686.2008).
- Cavanagh JF, Cohen MX, Allen JJ (Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J Neurosci* 29:98-105.2009).
- Constantinidis C, Franowicz MN, Goldman-Rakic PS (Coding specificity in cortical microcircuits: a multiple-electrode analysis of primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 21:3646-3655.2001).
- Dehaene S, Kerszberg M, Changeux JP (A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14529-14534.1998).
- Duncan J, Owen AM (Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23:475-483.2000).
- Emeric EE, Brown JW, Leslie M, Pouget P, Stuphorn V, Schall JD (Performance monitoring local field potentials in the medial frontal cortex of primates: anterior cingulate cortex. *J Neurophysiol* 99:759-772.2008).
- Engel AK, Fries P (Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156-165.2010).
- Fassbender C, Hester R, Murphy K, Foxe JJ, Foxe DM, Garavan H (Prefrontal and midline interactions mediating behavioural control. *Eur J Neurosci* 29:181-187.2009).
- Funahashi S, Inoue M (Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cereb Cortex* 10:535-551.2000).
- Hikosaka O, Isoda M (Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci* 14:154-161.2010).
- Hyafil A, Summerfield C, Koehlin E (Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:5135-5142.2009).
- Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-122.2003).
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.2004).
- Koehlin E, Summerfield C (An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 11:229-235.2007).
- Lachaux JP, Fonlupt P, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Baciau M (Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal: new insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Mapp* 28:1368-1375.2007).

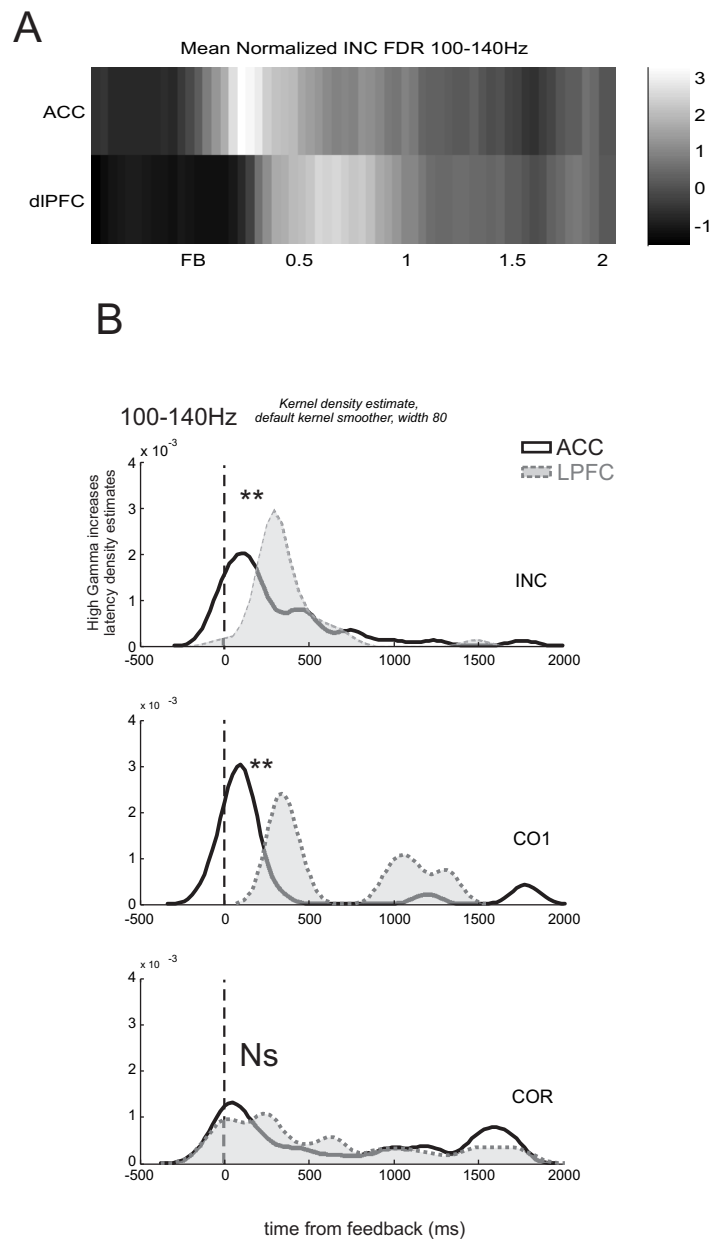
- Landmann C, Dehaene S, Pappata S, Jobert A, Bottlaender M, Roumenov D, Le Bihan D (Dynamics of prefrontal and cingulate activity during a reward-based logical deduction task. *Cereb Cortex* 17:749-759.2007).
- Liang H, Bressler SL, Ding M, Truccolo WA, Nakamura R (Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. *Neuroreport* 13:2011-2015.2002).
- Medalla M, Barbas H (Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dorsolateral prefrontal pathways associated with cognitive control. *Neuron* 61:609-620.2009).
- Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M, Mitra PP, Andersen RA (Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci* 5:805-811.2002).
- Petrides M, Pandya DN (Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 11:1011-1036.1999).
- Procyk E, Ford Dominey P, Amiez C, Joseph JP (The effects of sequence structure and reward schedule on serial reaction time learning in the monkey. *Brain Res Cogn Brain Res* 9:239-248.2000).
- Procyk E, Goldman-Rakic PS (Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J Neurosci* 26:11313-11323.2006).
- Quilodran R, Rothe M, Procyk E (Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron* 57:314-325.2008).
- Ray S, Crone NE, Niebur E, Franaszczuk PJ, Hsiao SS (Neural correlates of high-gamma oscillations (60-200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *J Neurosci* 28:11526-11536.2008).
- Seo H, Lee D (Cortical mechanisms for reinforcement learning in competitive games. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3845-3857.2008).
- Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J (Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65:188-202.1991).
- Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, Isomura Y, Zugaro M, Buzsaki G (Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 60:683-697.2008).
- Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y (Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 95:2987-3000.2006).
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.2001).
- Wallis JD, Kennerley SW (Heterogeneous reward signals in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 20:191-198.2010).



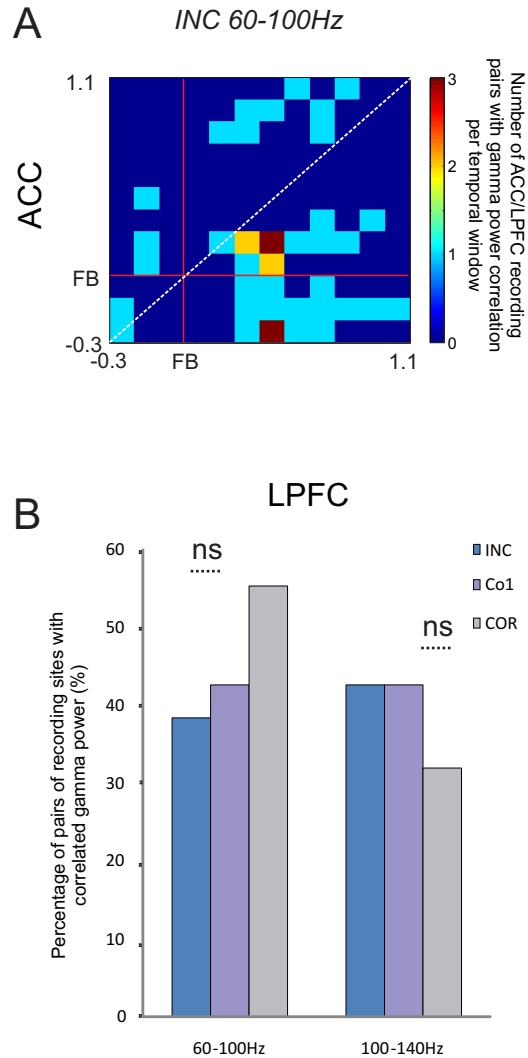
**Figure 1. Behavioral Task and recording sites.** The animal has to search by trial and error for the correct target. **A.** Description of trial events. A trial starts with a touch on the lever and onset of central fixation spot. After a delay period with eye fixation on the central spot, all four targets switch on and the animal makes a saccade toward and touches one of them. All targets switch off, and the feedback is given (no reward: negative; reward: positive). The following trial starts after an intertrial interval (ITI). **B.** Example of successive problems: In the first problem, the monkey discovers the solution in two trials (search period). After discovery the animal is allowed to repeat the response (repetition period) (INC: incorrect; CO1: 1st correct; COR: correct in repetition). A signal to change (SCS) indicates a new problem. **C.** Location of recording sites for the two monkeys M and P. The diagrams on the left represent the locations of penetrating sites to target LPFC (grey disks) and ACC (in black disks) in a common stereotaxic space. In the center a histological section showing electrode tracks (indicated by arrows) targeting LPFC and ACC. On the left, MRI slice and 3D reconstruction for monkey P. Reconstruction of penetration sites are shown on the surface of the 3D volume.



**Figure 2. General description of high gamma oscillations.** **A.** Average normalized power from 20 to 140Hz from pairs of ACC and LPFC sites simultaneously recorded during incorrect trials. ACC n=14; LPFC n=7. **B.** Example of time frequency graph showing statistical change in activity compared the baseline period (-500/-300ms) before feedback (Kruskal-Wallis and FDR). **C.** Proportion of sites with significant gamma power increase after feedback per frequency band. ACC (M: n=183 sites P: n=61) LPFC (M: n=76; P: n=26). Data are presented for two gamma bands: 60-100Hz and 100-140Hz. We observed more active sites in the repetition period than in the search period for the ACC (60-100Hz: INC/COR:  $\chi^2=25.3$   $p=4.8 \times 10^{-7}$ ; CO1/COR:  $\chi^2=35.3$   $p=2.8 \times 10^{-9}$ ; 100-140Hz: INC/COR:  $\chi^2=9.51$   $p=0.002043$ ; CO1/COR:  $\chi^2=28.2$   $p=1.09 \times 10^{-7}$ ) and the same tendency in the dIPFC for the INC and COR comparison. Activities linked to the Co1 were significantly less present in both regions for both frequency bands (60-100Hz: INC/CO1:  $\chi^2=21.67$   $p=3.2 \times 10^{-6}$ ; CO1/COR:  $\chi^2=28.1$   $p=1.1 \times 10^{-7}$ ; 100-140Hz: INC/CO1:  $\chi^2=18.3$   $p=1.9 \times 10^{-5}$ ; CO1/COR:  $\chi^2=31$   $p=2.5 \times 10^{-8}$ ). **D.** Averaged raw activity ( $\mu V^2$ ) smoothed (rloess, 0.1) in the 100-140Hz frequency band for the ACC (top, n=244) and DIPFC (bottom, n=102) aligned on the three types of feedback (INC: red, Co1: blue and COR: green).

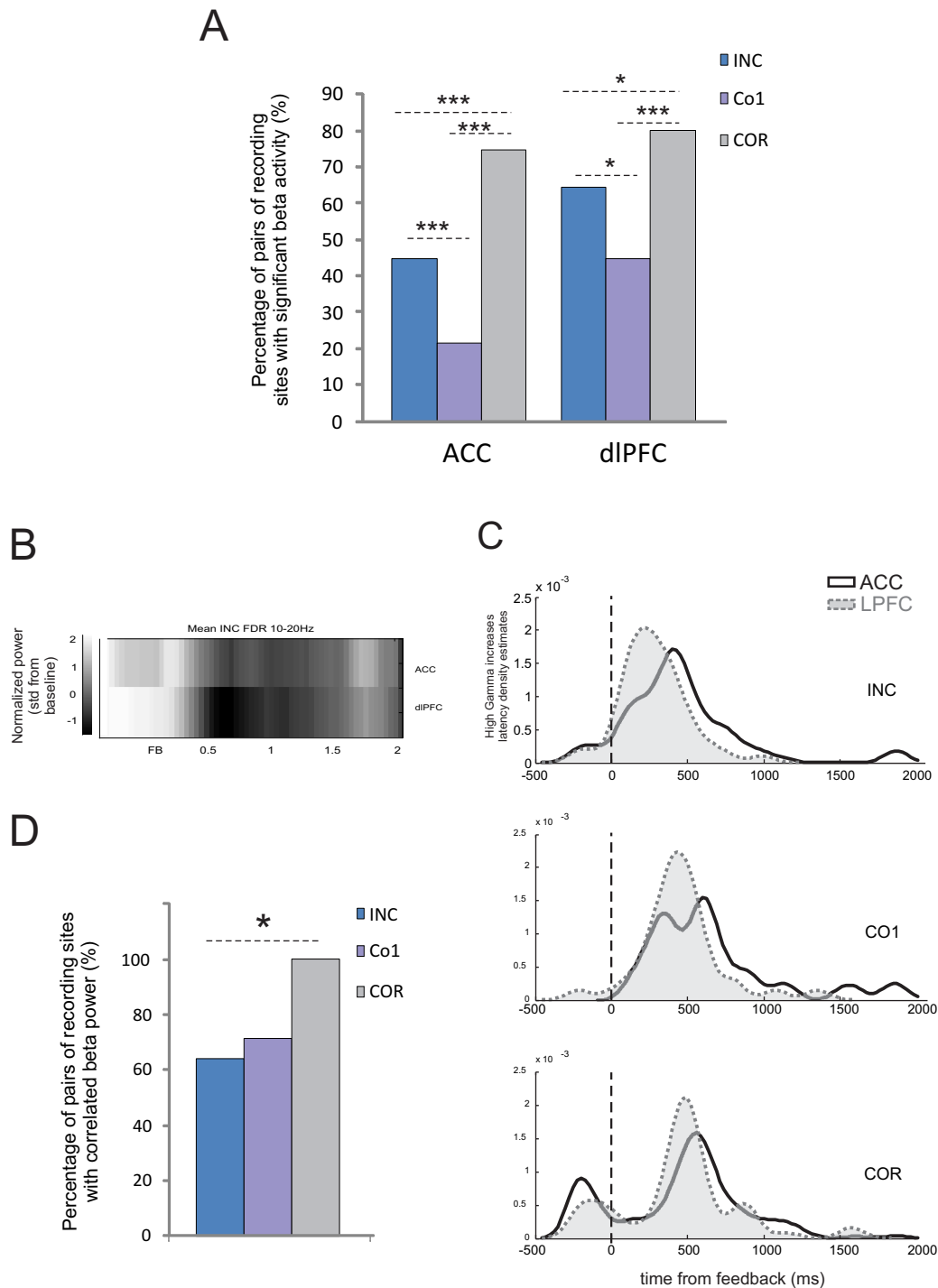


**Figure 3. High gamma latencies after negative feedbacks.** **A.** Averaged of significant gamma (std) per sites aligned on feedback delivery (100-140Hz). The graph shows the normalized change in power of high gamma oscillations for INC feedbacks for the ACC (top) and the LPFC (bottom) compared to the baseline period. **B.** Kernel Density estimate. Cumulative proportions of large gamma activation latencies for both regions revealed an overall advance of ACC over LPFC (Kruskal-Wallis test, 100-140Hz : INC:  $p=0.0177$ , CO1:  $p=0.0023$ ).



**Figure 4. High gamma power correlations after feedbacks.** **A.** Temporal repartition of the significant power correlation for the search trials. For the 60-100Hz, we observed in the search period a tendency for the early ACC power to correlate with a later dLPFC power. Indeed we couldn't observe the same phenomenon for the repetition period or the 100-140Hz gamma band. **B.** Percentage of ACC/LPFC simultaneous recordings with gamma power correlation after INC, CO1 and COR in at least one 300ms interval from -300ms to 1100ms (see methods for details) for 60-100Hz (left) INC: 38.3% (n=18/47 pairs), CO1: 42.6% (n=20/47) and COR: 55.3% (n=26/47); for 100-140Hz (right) INC: 42.5% (n=20/47 pairs) of ACC/LPFC recordings contained at least one time window containing correlated high gamma activity, CO1: 42.6% (n=20/47) whereas COR: 31.9% (n=15/47 pairs).





**Figure 5. Beta band analyses.** **A.** Percentage of sites with gamma power activation in the ACC (left): INC: 82/183 (44.8%) Co1: 39/183 (21.3%), COR: 137/183 (74.9%) and dlPFC (right): INC: 49/76 (64.5%) Co1: 34/76 (44.7%) COR: 61/76 (80.3%). We observed more activity during the repetition period compare to the search period (ACC: INC/COR:  $\chi^2=33.2$   $p=8.5 \times 10^{-9}$ ; CO1/COR:  $\chi^2= 102.9813$   $p= 2.2e-16$ ; INC/CO1:  $\chi^2= 21.7785$   $p=3.06e-06$ . dlPFC: INC/COR:  $\chi^2=3.98$   $p=0.046$ ; CO1/COR:  $\chi^2= 18.9754$   $p= 1.324e-05$ ; INC/CO1:  $\chi^2= 5.202$   $p= 0.02256$  ). **B.** Averaged of significant beta (std) per sites aligned on feedback delivery. The graph shows the normalized change in power of high beta oscillations (std) for INC feedbacks for the ACC (top) and the LPFC (bottom) compared to the baseline period. **C.** Kernel Density estimate. Cumulative proportions of beta deactivation latencies for both regions revealed an overall advance of LPFC over ACC for search trials only (Kruskal-Wallis, INC: 0.0027; CO1: 0.03). **D.** Percentage of ACC/LPFC simultaneous recordings with beta power correlation after INC, CO1 and COR in at least one 500ms interval from -500ms to 1000ms (see methods for details). We observed more correlation in the repetition period than in the search period (INC:  $n=9/14$ ; Co1:  $10/14$ ; COR:  $n=14/14$  (INC/COR:  $\chi^2= 3.8957$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.04841$ ).

## **VII. Low frequency interactions between ACC and dlPFC**

To go further in understanding how information flows in the cognitive control loop during decision making, we decided to investigate interactions between ACC and dlPFC. We first focused on the beta frequency band because, increased activity in this frequency band was prominent around the feedback delivery during both periods of the PST task in the two regions. Networks in the beta frequency band have already been described in the literature in humans (Tallon-Baudry et al., 2001, Gross et al., 2004) and animals (Bressler, 1995, Liang et al., 2002, Brovelli et al., 2004). We computed power correlations and synchronizations of beta oscillations between these cortical areas to investigate the way in which interact.

Second, prefrontal cells can exhibit oscillatory discharge locked on the phase of local and distant theta LFP components (Hyman et al., 2005, Jensen, 2005, Jones and Wilson, 2005, Siapas et al., 2005, Benchenane et al., 2010). We tested how neuronal activity in each region of interest could be influenced by the rhythm of different frequency bands included in the LFP signal locally from the same region or by the LFP of the distant region.

### ***A. Beta interactions***

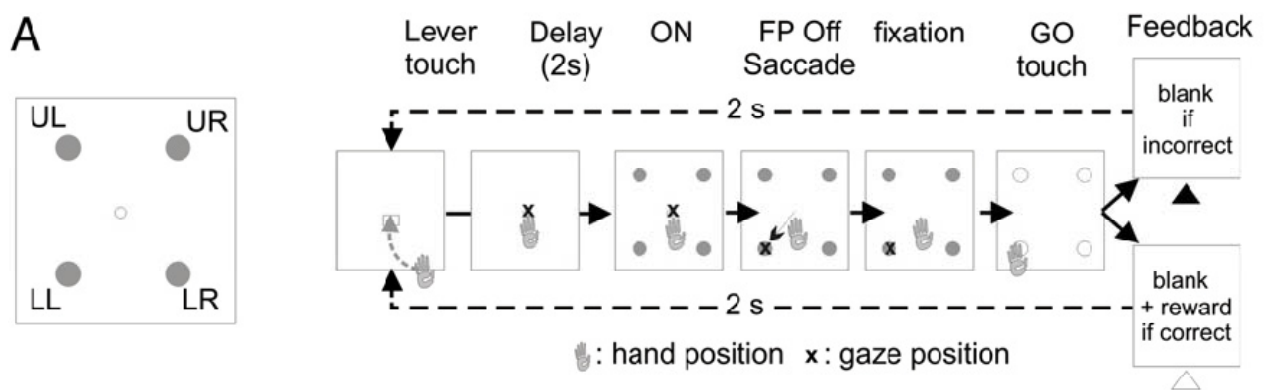
#### **1. Material and Methods**

Housing, surgical, electrophysiological and histological procedures were carried out according to the European Community Council Directive (1986) (Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, Commission nationale de l'expérimentation animale) and Direction Départementale des Services Vétérinaires (Lyon, France). Each animal was seated in a primate chair within arm's reach of a tangent touch-screen (Microtouch System) coupled to a TV monitor. In the front panel of the chair, an arm-projection window was opened, allowing the monkey to touch the screen with one hand. A computer recorded the position and accuracy of each touch. It also controlled the presentation via the monitor of visual stimuli (color shapes), which served as light-targets (CORTEX software, NIMH Laboratory of Neuropsychology, Bethesda, Maryland). Eye movements were monitored using an Iscan infrared system (Iscan Inc. USA). Four target items (disks of 5mm in diameter) were used:

upper left (UL), upper right (UR), lower right (LR), lower left (LL) (Fig. 74). A central white disk served as fixation point (FP). The lever was disposed just below the FP.

a) **Task.**

Two male rhesus monkeys were trained on the Problem Solving Task (PS) (fig. 74). Monkeys had to find by trial and error which target, presented in a set of four, was rewarded. Each trial started by the onset of a starting target named ‘lever’. The animal had to start a trial by touching the lever and holding his touch. The FP appeared and the animal had to fixate it with his gaze. A delay period (2s) followed, and ended by the simultaneous onset of the four targets. At the FP offset the animal made a saccade toward a target, fixated it (0.5s), and then touched it following the GO signal. All targets switched off at the touch, and a 0.6s delay followed before the feedback was given. A reward (fruit juice) was delivered for choosing the correct target (positive feedback; white arrow head).



**Figure 74** Description of the different steps of the PS task. The animal has to find by trial and errors which target among four is the only one to be rewarded.

If a choice in one trial was incorrect (no reward, negative feedback; black arrow head), the monkey could select another target in the following trial and so on until the solution was discovered (search period). Each touch was followed by an interval of 2s.

The animal had to search for the correct target by trial and error. After discovery the animal was allowed to repeat the response. In 90% of cases, after the third repetition, a red flashing signal (the four targets in red) indicated the start of a new problem, i.e. a search for a new correct target. In 10% of cases the repetition lasted for 7 or 11 trials. A problem was composed of two periods: a “search” period that included all incorrect trials up to the first correct touch, and a “repetition” period wherein the animal was required to repeat the correct

touch. The different types of trials are indicated (-: no reward; +: reward; INC: incorrect; CO: correct).

### **b) Notes on performance**

The two monkeys worked on the PS task with optimal performances: average number of trials in SEARCH:  $2.4 \pm 0.15$  trials in monkey M,  $2.65 \pm 0.23$  in monkey P (optimal 2 or 2.5; see (Procyk and Goldman-Rakic, 2006), in repetition:  $3.14 \pm 0.7$  trials in monkey M,  $3.4 \pm 0.55$  in monkey P. Breaks of fixation were less frequent in search than in repetition (43% and 46% in search and 57% and 54% in repetition, in monkey M and P respectively). Remarkably, the probability to make a break of fixation during repetition, was lower after a break of fixation ( $P=0.350$  and  $P=0.286$ ) than after a rewarded trial ( $P=0.575$  and  $P=0.540$ ; calculated from 28 sessions (days) of recordings). This suggests that animals increased control on fixation after a break of fixation. RT were significantly different for CO1 and CO2 (i.e. at the shift between search and repetition) for the two monkeys (t-test,  $df=27$ , monkey M:  $t=-5.03$ ,  $p<0.0001$ ; P:  $t=-4.8$ ,  $p<0.0001$ ; calculated for 28 days).

### **c) Recordings**

Monkeys were implanted with a head-restraining device, and an atlas-guided (Paxinos) craniotomy was made to expose an aperture over the prefrontal cortex. A recording chamber was implanted with its centre placed at stereotaxic anterior level +31. Neuronal activity was recorded using epoxy-coated tungsten electrodes (1–4 MOhm at 1 kHz; FHC Inc, USA). One to four microelectrodes were placed in stainless steel guide tubes and independently advanced into the cortex through a set of micromotors (Alpha-Omega Engineering, Israel). Neuronal activity was sampled at 13 kHz resolution and LFP at 900 Hz. Recordings were referenced on the guide tubes in contact with the dura and containing the microelectrodes. Recordings sites (see Quilodran et al., 2008 supplementary figure 2) covered an area extending over about 6mm (anterior to posterior), in the dorsal bank of the anterior cingulate sulcus, at stereotaxic antero-posterior levels greater than A+30, and at depths greater than 4.5mm from cortical surface. Locations were confirmed by anatomical MRI and histology. This corresponds to a region recorded in previous reports and in which error-related activity has been observed (Procyk et al., 2000, Ito et al., 2003, Amiez et al., 2006). This part of the anterior cingulate cortex lies at the same anterior level than the SEF, and includes part and goes anterior to the rostral cingulate motor area (CMAr) as evaluated from previous publications (Shima et al., 1991, Ito et al., 2003).

#### d) **Local Field Potentials**

We analyzed the LFP at sites where unit activities had been recorded, as well as at the sites simultaneously recorded but without unit activity. Recordings at single recording sites were analyzed independently, and selected for having correct recording quality (regarding electrical noise in particular). Although variations at different frequency bands were observed in time frequency diagrams, we focused this study on the beta band that is implicated in the long-range communication.

LFP signals were evaluated with the software package for electrophysiological analysis (ELAN-Pack) developed at the INSERM U280 laboratory (Inserm U821, Lyon, France).

Due to noise in the recording signal at low frequencies, data from one monkey only could be used for the further analyses.

#### e) **Mean power**

The time-frequency domain is reproduced by convolution with complex Gaussian Morlet's wavelets with a ratio  $f/\delta_f$  of 7. We applied a Blackman window (=100) to eliminate border effects. Trials were aligned on feedback onset (reward or no reward) and the signal is analyzed from 3.5s before feedback to 2.5s after. We choose the beta frequency band between 10Hz and 20Hz, as it had a particular activity around the feedback in the two cerebral regions simultaneously. We then made profiles of the mean power contained in this band for each electrode across trials. Then we averaged the mean power of all the recording sessions analyzed per animal and per region without baseline correction to obtain the figure 75.

To determine the times of modification of the beta activity, we choose a baseline period during the fixation delay of the FP at the beginning of the trial (-2500 to -2000 pre-feedback) before the apparition of the targets. We applied a Wilcoxon test on the time-frequency domain that gave us the difference in power, in number of standard deviations, compared to the baseline period. We used a half-window analysis of 20ms and step of 10ms. In order to keep only the significant values, we applied an FDR test ( $p < 0.05$ ) to the results. We obtained the profile of the significant changes of activity of the beta band per electrode. We eventually computed along a trial the profile of the percentage of electrodes that showed a significant change of beta activity. (Figure not shown).

#### f) **Power correlation**

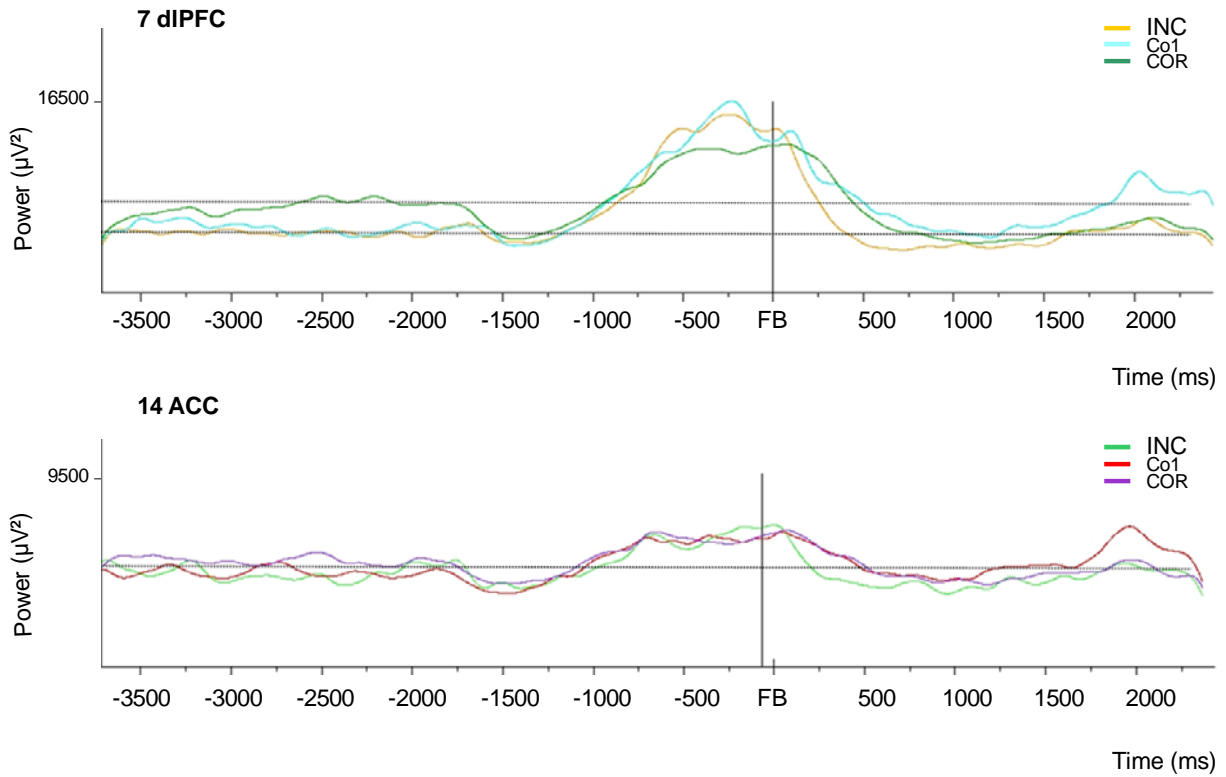
Once the power of the beta band was characterised, we applied a correlation test in Matlab that computes p-values for Pearson's correlation (using a Student's t distribution for a transformation of the correlation). The analysis windows were 500ms long with a 500ms time step too. Applied across the time between the beta band from an electrode in the ACC and the other simultaneously recorded in the dlPFC, we obtained a matrix for each pair with p values and another one with the r values (correlation's coefficient). We kept the coefficient correlations when it was significant (with an associated p value  $<0.01$ ). Lastly we computed the percentage of pairs that presented power correlation between -500ms to feedback, feedback to 500ms and 500ms to 1s post-feedback for the different types of feedback (fig. 76). We applied with R (Copyright 2007, the R Foundation for Statistical Computing) a corrected proportion test ( $p < 0.05/n$ ) to conclude on the possible effect of the feedback type. N is the number of comparisons,  $n=3$  for INC-CO1, INC-COR and CO1-COR.

#### g) **Synchronization**

To study the synchronization between the beta frequency bands of the two structures we had to process sequentially. First we generated different factors with Elan, aligned on the feedback delivery and from -3s before to 2s after feedback, averaged across trials. The factor PH (for phase) notifies the mean phase angle of difference between the beta phase in the ACC and the one in the dlPFC. The PL factor (for Phase-locking Factor) allows us to check if the phase shift was constant, i.e. how representative of the different trials was the PH factor. Finally the stat factor consisted in a randomization of 1000 where trials from ACC were randomly associated with trials of the dlPFC a thousand times in order to check if the synchronization obtained with the data could be explained by a random effect. We associated these three factors and considered that there is synchronization when PH is non null, PL was up to 0.4 and stat was less than 0.01. We rejected data when the mean phase angle difference (PH) was null because we couldn't differentiate a case where  $PH=0$  Pi that would have meant we could have recorded the same signal in the two regions simultaneously from a case where  $PH=n*2$  Pi for which the signal is correctly shifted. A PL up to 0.4 is usually considered as meaningful, however we decided to confirm the results with a randomization test (when  $p < 0.01$ , less than 1% of the results could be explained with a random effect). The profiles of synchronization for the three different feedback types in the beta band are illustrated in figure 77 (bottom).

## 2. RESULTS

### a) Mean Power



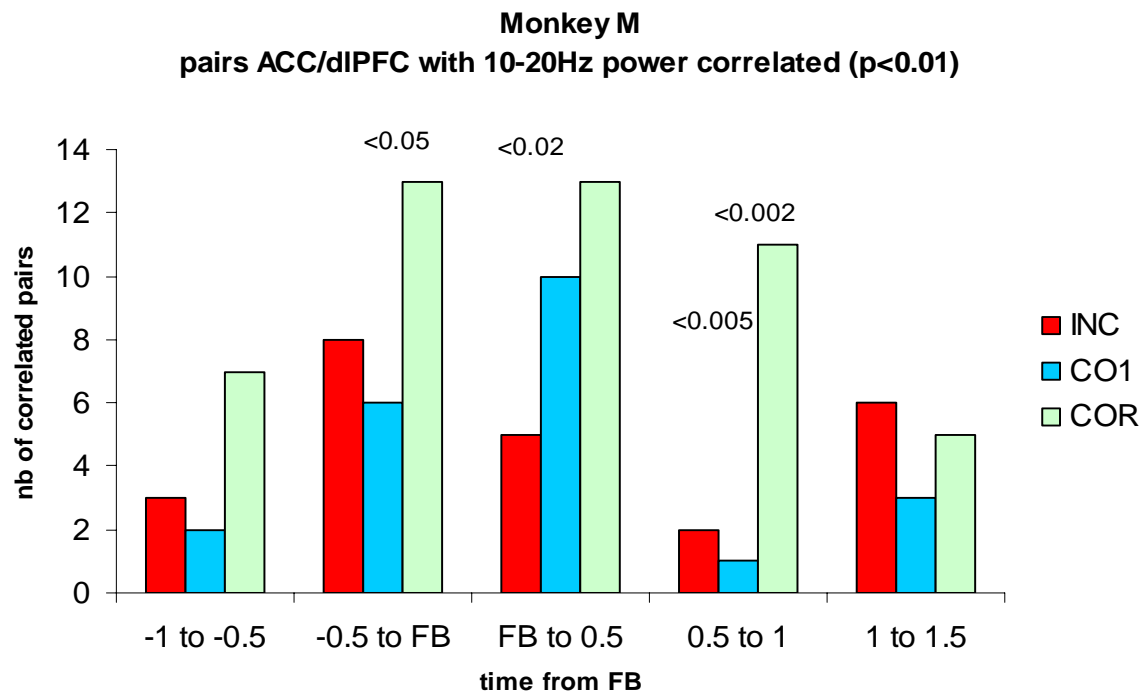
**Figure 75** Mean of the rough power for the different feedbacks for 7 electrodes in the dIPFC and the fourteen electrodes in the ACC simultaneously recorded in the monkey M. In dashed line, is represented the approximate level of the subsequent chosen baseline (from -2500 to 2000ms) for the different feedbacks. It allows us to conclude on the direction of the variation presented and used later (not shown).

An increase in the power of the 10-20Hz frequency band appeared for the different feedbacks around their delivery. It stopped earlier for the incorrect one in both structures and seemed to rebound near the lever following the 1<sup>st</sup> correct feedback. The power level at the beginning of the trial was higher during the repetition period.

### b) Power correlation

Correlations existed between the powers of the beta frequency band of the two structures around the feedback. There were no significant differences between the proportions of correlated sites given the types of feedback before the feedback delivery. We noted a significant difference between the incorrect feedbacks and the correct ones of the repetition period (proportion test:  $p=0.017$ ). From 500 to 1000ms post-feedback, the correlations of beta power for the correct feedbacks of the repetition period appeared significantly more often

present (proportion test: INC/COR  $p=0.002$ ; CO1/COR: $p=0.015$ ; INC/CO1: $p=0.645$ ).



**Figure 76** Number of pairs of electrodes (n total of tested pairs= 14) with a significant correlation between the beta power of the ACC and dIPFC simultaneously recorded along the trial from -500ms to 1s around the feedback.

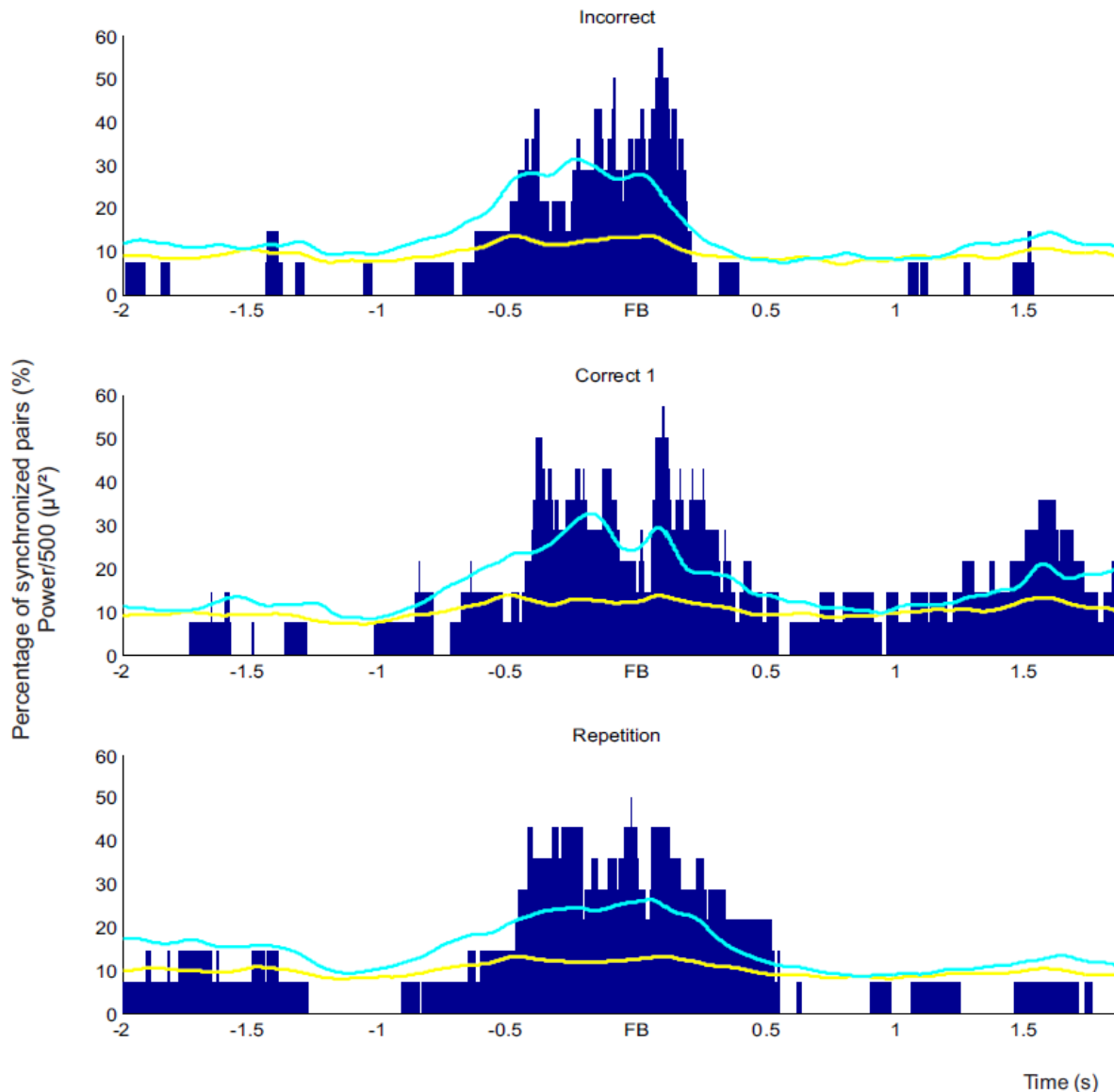
### c) Synchronization and significant modification of power

Figure 77 illustrates for the three types of feedback: Incorrect, 1<sup>st</sup> correct and correct of the repetition period (from top to bottom), the percentages of pairs of electrodes ACC-dIPFC synchronised in the 10-20Hz frequency band and the averaged power of the LFP in the beta band for the dIPFC and ACC.

The results shown for the incorrect choices presented a temporal coincidence between the change of power in the beta band and the synchronization between the ACC and dIPFC within this frequency band. However, this was no more the case for the other feedbacks. For the first correct feedbacks, a sustained synchronization appeared after the feedback delivery whereas the power decreased. In the contrary, for the correct feedbacks of the repetition period, the synchronization between the two areas stopped whereas a high power persisted.

We can conclude from the rough profiles (see fig.74 and fig.77 up and middle) that the synchronization in the repetition period matched with the period of increase of the power. The interesting feedback here is the 1<sup>st</sup> correct trial of a problem showing synchronization without sustained beta power.





**Figure 77** Averaged power of 7 sites from the dIPFC (blue), and 14 sites from the ACC (yellow) aligned on feedback delivery Incorrect (top), Correct1 (middle) and correct repetition (bottom) for the monkey M. The bars in dark blue represent the percentage of pairs of electrodes with synchronized ACC/dIPFC beta activity at different times.

For the incorrect feedbacks we observed a sudden interruption of the synchronization after feedbacks whereas it tended to continue longer for the correct choices.

### 3. Preliminary Conclusions

Variations in the correlation of power between the ACC and the dIPFC are neither strictly associated with the temporality of the increase of power nor strictly linked with temporality of the synchronizations. These parameters seem to support different information.

Synchronizations in the beta frequency band (10-20Hz) occurred around the feedback delivery suggesting a communication between the structures with differences between the different feedback types underlying discrimination of behavioural performance. These synchronizations were associated with an increase of the power within these frequencies but not strictly in a manner as illustrated by the 1<sup>st</sup> correct feedbacks. Synchronizations started around 500ms before feedback delivery, suggesting a preparatory period in order to receive the feedback type efficiently.

The sustained synchronization between the 1<sup>st</sup> correct feedback delivery and the lever of the subsequent trial could be a marker of the monitoring for storage of the correct response that marks the end of the search period.

The beta activity stopped at the time when gamma activity started, some papers described such change in frequency activity (Aoki et al., 1999). Further analysis will allow us to investigate interactions that could exist between these rhythms as well as the meaning of such a phenomenon.

## ***B. Modulation of neuronal activity by LFP rhythms***

### **1. Material and Methods**

For the task, notes on performances and recordings see part VII A.1.a, b et c. For this part of the analysis, we used recorded unit activities from 58 neurons of the CPFdl and 79 neurons of the ACC with simultaneous LFP signals from both structures.

#### **a) Coherence**

Coherence and spectrograms were analyzed with multi-taper Fourier analysis (Mitra and Pesaran, 1999), making use of the Chronux toolbox (<http://www.chronux.org>), and with custom-written, MATLAB-based programs (Math- Works, Natick, MA) with the collaboration of K. Benchenane.

#### **b) Spike phase distribution**

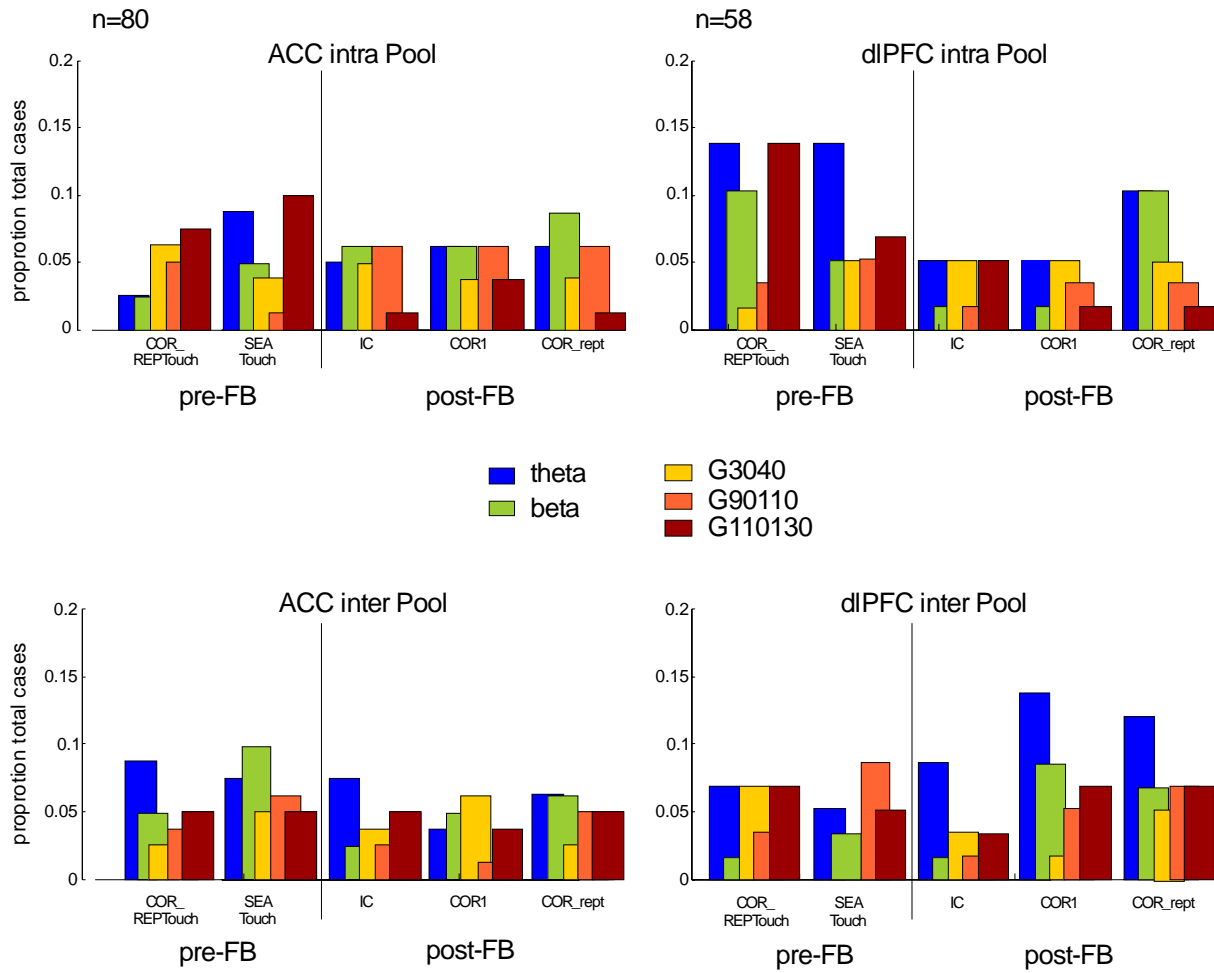
The spike phase distributions were computed with the Rayleigh test from the toolbox Chronux with the Matlab software (<http://www.chronux.org>). They were tested for all recorded neurons of ACC and dlPFC for 5 frequency bands of LFP signals from the same region and from the distant region in order to study the local and distant modulation of the

spiking times by the LFP signal. The frequency bands were theta (4-8Hz), beta (12-30Hz), low gamma (30-40Hz), high gamma1 (90-110Hz) and high gamma2 (110-130Hz). The modulations were computed aligned on 5 different windows: from -500ms to feedback for the search and the repetition period and from feedback to 500ms after feedback for the incorrect, first correct and correct repetition trials.

### c) **Categorization**

We made several categorizations. We computed the proportion of cells modulated by the different rhythms and time windows in “Intra” and “Inter”. “ACC Intra” means that the neurons of the ACC were tested on the local LFP of the ACC. “ACC inter” means that the spikes of the neurons in the ACC were compared to the distant LFP of the dlPFC. The same thing was done for the neurons from the dlPFC. We then compared the proportions of modulated cells of the search and the repetition periods in the different frequency bands for the Intra and Inter cases with a proportion test (R software) (figure 79).

## 2. Results



**Figure 78 Percentages of modulated cells for the Intra local cases (top) and Inter distant cases (bottom). The different frequency bands used are coded with colors. 5 epochs were defined : pre feedback delivery (pre-FB : -500 to 0ms) for the search (SEA\_Touch) and the repetition (COR\_Touch) and post-FB (from FB to 500ms) for the incorrect (IC), first corrects (COR1) and correct repetition trials (COR).**

	ACC Intra		ACC Inter		dIPF Intra		dIPF Inter	
	SEA	REP	SEA	REP	SEA	REP	SEA	REP
Beta Pool	13	9	13	8	4	11	7	5
n	21	21	21	21	15	15	12	12
stat	NS		NS		Chi: 4.8		p=0.02846	
Theta Pool	15	6	14	11	13	12	14	10
n	18	18	22	22	22	22	19	19
stat	Chi: 7.31		p=0.006841		NS		NS	
G30_40	9	8	12	4	8	4	3	6
n	16	16	16	16	11	11	9	9
stat	NS		Chi:6.125		p=0.0133		NS	
G90_110	10	9	8	7	6	4	9	5
n	17	17	13	13	9	9	13	13
stat	NS		NS		NS		NS	
G110_130	12	7	10	8	8	9	9	8
n	17	17	16	16	17	17	16	16
stat	NS		NS		NS		NS	

Figure 79 Number of modulated cells (n) and statistical difference between proportions of modulated cells during search and repetition for the different frequency bands in the Intra and Inter cases.

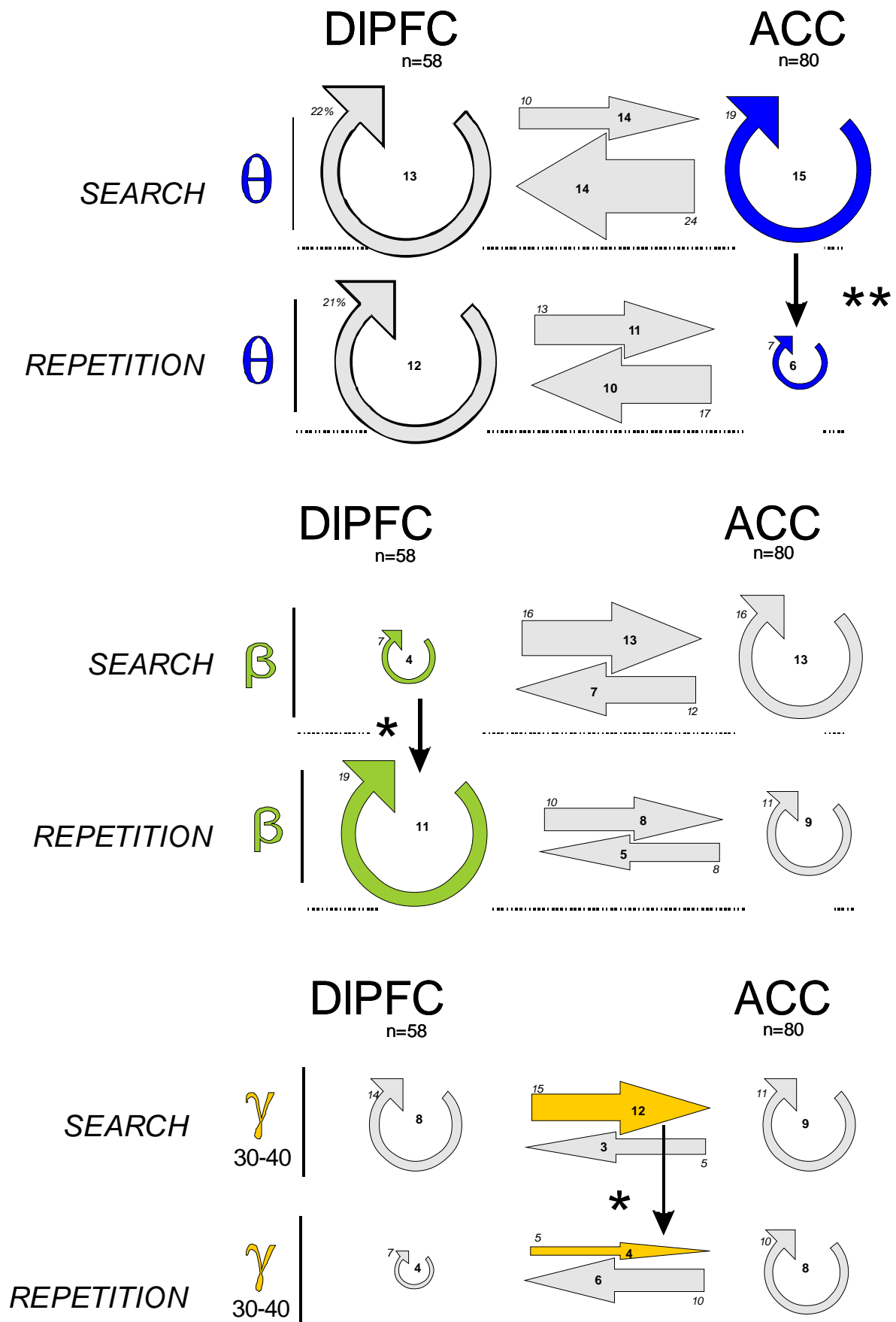


Figure 80 Significant task dependant modulations of cells in DLPFC (left) and ACC (right) for different frequency bands (theta, beta, gamma). All the tested modulations are represented, only the modulations significantly different between the search and the repetition period are in color (otherwise the arrows remain gray).

We observed more ACC modulated cells during the search period in Intra for the theta frequency band and in Inter for the low gamma band (30-40Hz). In the dlPFC we observed more modulated cells in Intra in the beta frequency band for the repetition period (figure 80). Many cells were modulated by the local or distant oscillations of LFP signal underlying tight links between both regions. We could observed differences in proportion of modulated cells task dependant in the lower frequencies (theta, beta and low-gamma). During the search period we noted more ACC cells modulated by theta local rhythm and by distant low-gamma LFP rhythm whereas during the repetition period we observed more dlPFC cells modulated by the local rhythm in the beta band.

We need, however, to investigate the power variations in each frequency band further, in order to verify the consistency of our results.

### **3. Discussion**

The increased number of ACC modulated cells by the local theta rhythm could reflect a particular organization of the activity during search, congruent with the fact that this region is particularly active during exploration. In contrast, dlPFC cells are particularly modulated by the local beta rhythm during the repetition period that could maintain the optimal state. More ACC cells were modulated by the distant low-gamma from the dlPFC during the search period. This result could reflect an increase of communication between the two cortical areas during exploration behavior where high control is needed, consistent with the cognitive control loop theory. An increased modulation of the ACC cells by the low-gamma of the dlPFC could reflect an emergence in the dlPFC of the gamma rhythm coincident with the rhythmic discharge of the ACC cells. Those results are not sufficient to conclude on a direct influence from a region to the other but attest to a tight link between them. The oscillatory communication could involve relay structures belonging to the reward system. However, the direct anatomical connections between ACC and dlPFC could sustain such direct communication.

## *Discussion générale*

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de préciser les fonctions du CCA dans l'évaluation des performances ainsi que ses interactions avec le CPFdl au sein de la boucle du contrôle cognitif. Ils nous amènent à poser des hypothèses sur les différents processus prenant place lors de prises de décision, sur la spécificité des régions impliquées ainsi que sur les séquences d'activation et interactions existant entre le CCA et le CPFdl.

Les travaux menés sur les interactions entre fréquences et sur les liens unissant décharge neuronale et activité LFP entre ces régions corticales sont une première étape vers la compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents.

### **Le CCA détecteur de feedbacks pertinents**

Tout d'abord, le CCA est impliqué dans la détection et l'évaluation des résultats d'une action. Cette région a été décrite comme étant active lors de la détection des performances négatives et positives et son activité est modulée par de nombreux paramètres informatifs portant sur la valeur générale de l'action. Ainsi, le CCA va coder un feedback donné en fonction de l'erreur de prédiction, de la probabilité, des préférences, du coût associé à l'action avec une prise en compte du taux de conflit quand une forte compétition entre réponses à lieu. Nous avons montré en 2008 (Quilodran et al., 2008) un codage des feedbacks dans cette région par les activités unitaires et LFP dans la bande de fréquences gamma. Le résultat majeur est qu'il y a une activité du CCA uniquement lorsque l'indication sur la performance est pertinente, utile pour l'adaptation du comportement. Dans la tâche que nous utilisons, la TRP, les feedbacks incorrects indiquent à l'animal qu'il faut changer de cible alors que le premier feedback correct de chaque problème indique qu'il faut arrêter l'exploration pour rentrer dans une phase d'exploitation en répétant la cible correcte. La récompense associée au premier essai correct et aux essais corrects de répétition est exactement identique mais n'engendre plus d'activité dans le CCA au moment du feedback lors de la répétition. A la place, nous pouvons voir apparaître pendant la répétition une activité en début d'essai que nous attribuons au fait que l'essai est correctement évalué. Lorsque le levier apparaît, l'animal sait qu'à l'issue de l'essai il sera récompensé. Ces activités rappellent l'activité des neurones dopaminergiques lors d'apprentissage associatif par renforcement et renforce l'hypothèse de



fortes interactions entre le système dopaminergique et le CCA lors des processus d'évaluation.

### **Le CCA comme marqueur de valeur générale**

Le CCA est donc capable de discriminer deux feedbacks identiques en fonction de leur intérêt pour l'adaptation comportementale. Le papier que nous avons publié en 2007 (Sallet et al., 2007) montre que le CCA code différemment les feedbacks en fonction du contexte. Un gain de 100 euros aura une « valeur » subjective différente pour un individu dans un contexte où les choix possibles sont 10 et 100 euros et dans un contexte où il peut gagner 100 ou 1000 euros. Il y a un codage contextuel des valeurs. Nos recherches montrent que le CCA est capable de réajuster l'activité neuronale des neurones représentant la valeur d'un objet en fonction de l'environnement immédiat, de l'échelle de comparaison dans laquelle il se trouve. Ces travaux ont également mis en évidence deux populations neuronales codant séparément pour les gains et les pertes.

Puisque le CCA est capable de coder la valeur abstraite à long terme d'une récompense probabiliste (Amiez et al., 2006) ainsi que de réajuster les valeurs en fonction du contexte, nous avons postulé que cette région pouvait également coder une valeur abstraite associée à une action menant à différents domaines de récompense comme de la nourriture ou des stimuli sociaux. Pour tester cette hypothèse, j'ai élaboré au début de ma thèse une tâche visant à étudier le comportement du CCA dans l'évaluation de valeurs de cibles associées à différents domaines de récompense dans un contexte fixe et probabiliste. Les résultats auraient été d'un grand intérêt mais le projet n'a pu dépasser le stade de résultats comportementaux préliminaires à cause des limitations expérimentales.

Il n'y a pas de sens particulier dévoué à la détection des récompenses. Le système neuronal dit « de récompense » semble participer à la fois à l'anticipation et à la détection de récompenses de natures différentes, qu'elles soient primaires (jus de fruit, stimuli sociaux) ou secondaires (argent), voire cognitive (pouvoir, célébrité). Il a été montré chez les primates que des événements ou objets de l'environnement, ont à eux seuls, des propriétés de récompense. Des résultats comportementaux chez le singe ont montré que des décisions orientant vers des images dépendent de leur contenu social spécifique (Deaner et al., 2005). Par exemple, des singes mâles paient (c'est à dire sacrifient une partie de leur récompense liquide) pour voir des faces de mâles dominants. Ils paient aussi pour voir des périnées de femelles. A l'inverse,

ils requièrent un surplus de récompense alimentaire pour voir des faces de singes de bas statut social. Ce type d'image doit impliquer les réseaux de codage des récompenses et peut donc être utilisé pour des investigations neurophysiologiques de mécanismes reliés à des récompenses autres qu'appétitives. Le CCA est activé chez le singe travaillant pour de la nourriture ou chez l'homme travaillant pour de l'argent. Son rôle pourrait être de traiter les feedbacks de l'action (positifs ou négatifs) c'est à dire d'évaluer le résultat des choix. Il relie les actions à leurs conséquences attendues (en termes de récompenses). Tout particulièrement, la quantité de récompense liquide associée à des cibles module systématiquement les réponses visuelles et motrices des neurones du CCA (Rushworth et al., 2004, Amiez et al., 2005). Le CCA est apparemment capable de coder la valeur d'une tâche en termes de récompense moyenne obtenue sur le long terme (Amiez et al., 2006). D'autres travaux du laboratoire ont récemment montré que les neurones du CCA s'activent pour différents types d'erreur sans les discriminer, par contre l'amplitude des réponses dépend de l'attente des récompenses (Amiez et al., 2005).

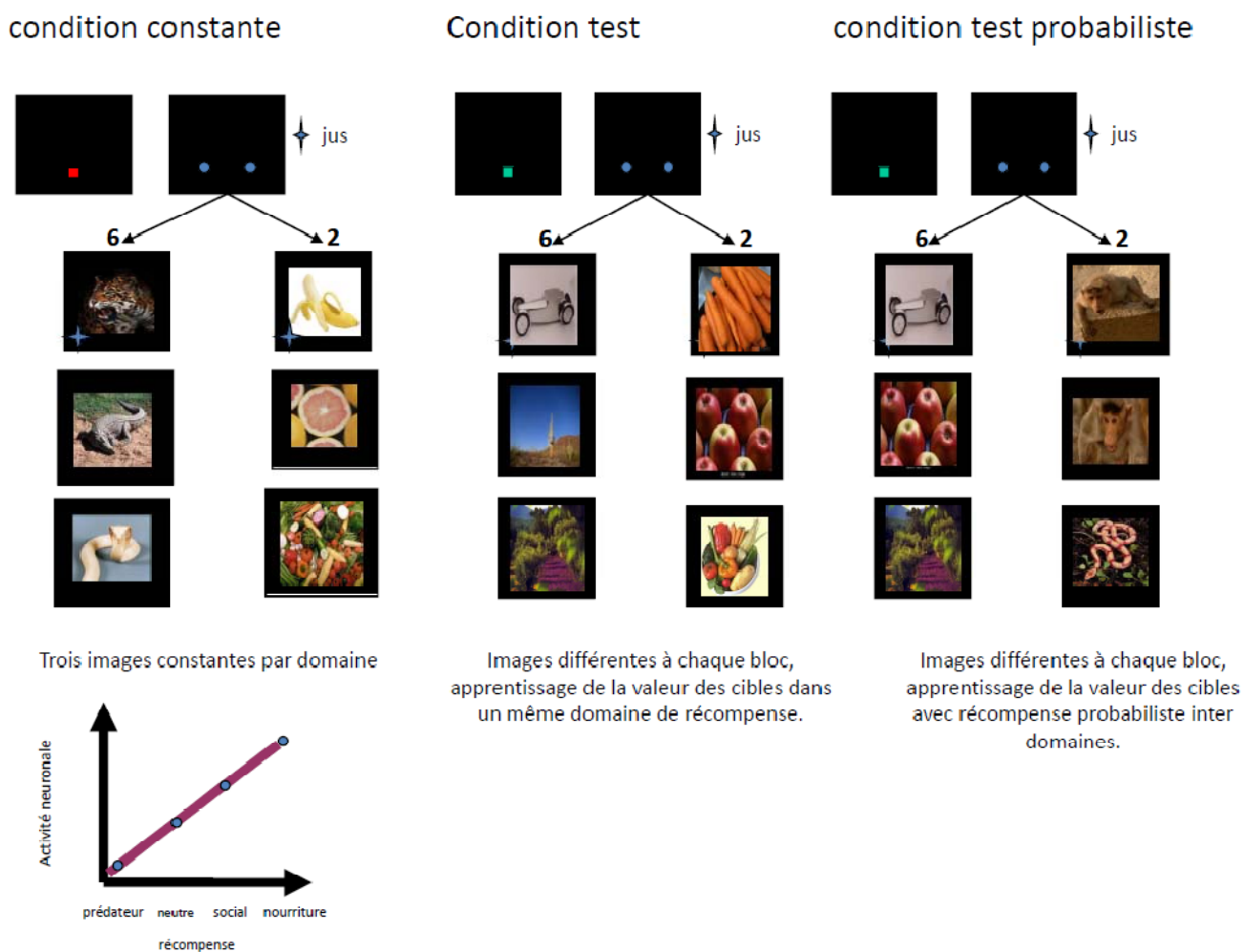
Nous cherchions à comprendre comment les valeurs sont attribuées et comparées au niveau neuronal quand il faut faire un choix entre deux récompenses d'un point de vue qualitatif et non plus quantitatif. La deuxième partie de l'expérience aurait permis de comprendre comment une valeur est attribuée sur le long terme à une cible associée à différents domaines de récompense dans un contexte probabiliste. Notre hypothèse de travail était que le CCA est un marqueur de valeur générale qui attribue des « valeurs » aux informations (nourriture, informations sociales,...) ou aux actes les plus utiles à l'adaptation du comportement. Cette valeur abstraite, qui transcende diverses natures de récompense pourrait être une construction aboutie servant de moteur à l'action. Dans ce contexte, la détection et l'évaluation des conséquences de l'action (gains ou pertes) permettraient de réajuster la représentation de ces valeurs pour les choix futurs. Ce mécanisme d'apprentissage serait dépendant de la position anatomique du CCA au sein d'un réseau comprenant le striatum ventral, le cortex orbitofrontal, et serait sous la dépendance des afférences dopaminergiques en provenance du mésencéphale.

Le projet visait à déterminer, chez le singe en comportement, les bases neuronales du codage des récompenses et de l'évaluation du comportement et plus précisément d'atteindre 2 objectifs :

- i- Evaluer la capacité du CCA à généraliser la valeur des récompenses (quantité ou préférence) de domaines variés (sexe, liquide). Cette valeur abstraite des récompenses pourrait être une représentation fondamentale utilisée comme moteur du comportement.
- ii- Déterminer si l'apprentissage des valeurs associées aux cibles et aux actions dépend d'un mécanisme, observable au sein du CCA, et par lequel l'évaluation des feedbacks de l'action (résultats des choix) participerait à la construction des valeurs.

Nos hypothèses spécifiques sont : 1) les neurones du CCA encodent les valeurs des cibles expérimentalement associées avec des items alimentaires, non alimentaires, aversifs ou non aversifs. 2) Les neurones peuvent encoder la valeur de différents types d'items (différentes natures de récompense). Dans ce cas, si un essai est récompensé par un item alimentaire ou non alimentaire avec la probabilité P et Q, respectivement ( $P+Q=1$ ), l'activité des neurones est une mesure par P et Q des activités associées avec les items alimentaires ou non alimentaires seuls. 3) l'évaluation des feedbacks doit varier au cours de l'apprentissage en parallèle avec la représentation des valeurs.

Notre protocole expérimental (voir figure 81) est une adaptation de celui de Céline Amiez et coll. (2006)(Amiez et al., 2006). Des singes rhésus mâles sont entraînés à réaliser une tâche qui consiste à associer un stimulus visuel à un feedback alimentaire ou non alimentaire, aversif ou positif. Les feedbacks peuvent être du jus de fruit (0.4 ou 1.2 ml) ou des images. Un stimulus est systématiquement associé au même feedback (*conditions FIXE*) ou à une probabilité de recevoir un feedback parmi deux avec une probabilité de 0,5 (incertitude maximum) (*conditions TEST*). Ces feedback restent identiques au long d'un bloc d'essais : en **condition fixe**, 4 symboles sont associés respectivement à : 1,2ml de jus de fruit ; 0,4ml ; une photo de nourriture ; une photo de serpent. En **condition test**, 4 symboles sont associés respectivement avec une probabilité de 0.5 à : 1,2ml ou 0,4ml de jus de fruit ; une photo de serpent ou une photo de nourriture (20 différentes pour chaque, même taille, même luminance) ; 0,4ml ou une photo de serpent ; et 0,4ml ou une photo de nourriture. 4 nouveaux stimuli de la condition test sont choisis en début de block afin qu'il y ait toujours une période d'apprentissage où le singe ne sait pas quels feedbacks sont associés à chaque symbole.



**Figure 81** Schéma du protocole expérimental, trois conditions existent : la condition constante (à gauche), test (milieu) et test probabiliste (à droite). Dans la condition constante, l’animal apprend à associer une cible à un domaine de récompense avec des images constantes, dans la condition test les images changent régulièrement dans un même domaine de récompense et dans la condition probabiliste, une cible est associée à une probabilité d’obtenir un domaine de récompense sur deux possibles. En bas, illustration d’un codage hypothétique de différentes récompenses par un même neurone du CCA après apprentissage.

Pour initier un essai, le singe doit toucher une cible centrale (le levier) sur un écran tactile. A cette touche, le levier s’éteint et un stimulus visuel apparaît indiquant la condition en cours et donc la récompense (feedback) potentielle. L’animal doit regarder le stimulus (l’oculomotricité est contrôlée); lorsque le stimulus change de luminance le singe est autorisé à le toucher. Si le feedback est visuel, il est associé à une récompense liquide, délivré 400ms après la touche et reste à l’écran tant que la touche est maintenue (période d’observation libre). S’il est liquide il est délivré 400ms après la touche. Suit un intervalle de 2 secondes pendant lequel l’écran est noir. Le levier réapparaît, le singe peut alors initier l’essai suivant. Lorsque le singe ne fixe pas le stimulus jusqu’au changement de luminance,

l'essai est stoppé et considéré comme une erreur. Le singe est obligé d'effectuer tous les essais présentés pour pouvoir être récompensé.

Un élément clef de l'expérience consiste à évaluer l'apprentissage des associations entre stimuli et récompenses. Ceci était fait grâce aux mesures de temps de réaction, de temps de mouvement, et grâce au nombre d'erreurs de fixation dont on sait qu'ils varient avec l'anticipation de récompenses variées (Amiez et al., 2005). Pour chaque condition, nous procédions donc à une mesure du temps de réaction (séparant l'apparition et la touche de la cible). Pour les feedback visuels, nous devons comparer le temps que le singe a choisi de passer à regarder une image et nous étudierons la stratégie d'observation oculomotrice utilisée par analyse des enregistrements réalisés avec une technique non invasive (video infra-rouge). Chaque neurone et signal LFP devait être enregistrés dans les conditions fixes, puis dans les conditions tests, puis dans les conditions fixes de nouveau.

**Prédictions.** Les études précédemment réalisées ainsi que la connaissance du CCA nous amènent à attendre plusieurs résultats. D'un point de vue comportemental, nous nous attendions à des temps de réaction plus courts pour les stimuli positifs (jus de fruit ou photos de nourriture) à mettre en relation avec la motivation. Suivant le même postulat, il était également attendu un temps d'observation plus long des photos de nourriture que des photos de serpents.

Il a été montré que les neurones du CCA ont des réponses au stimulus visuel et au mouvement du bras modulées par la quantité des récompenses liquides (Amiez et al., 2006). Le but de ce protocole était de vérifier que les neurones du CCA peuvent encoder différents types de récompense, et de montrer que cette structure est capable d'intégrer, de représenter, la valeur globale d'un stimulus (d'une action) associée à des récompenses équiprobables de natures différentes. Ce signal doit varier pendant la période d'apprentissage de début de block test pour se stabiliser une fois que les relations stimulus/feedback sont établies. Nous prédisons de plus que si les activités liées à l'évaluation des feedback participent à la construction de la représentation de la valeur, alors elles doivent aussi varier au cours de l'apprentissage.

### ***Résultats comportementaux et limitations expérimentales.***

Les résultats comportementaux préliminaires nous ont permis de constater des tendances dans les choix de l'animal (voir figure 82). Ainsi, associé à une récompense liquide,

le singe va avoir tendance à préférer voir une photo de pomme par rapport à un stimulus neutre. Pour la session concernant le crocodile vs la tomate nous constatons un attrait vers le crocodile en début de séance remplacé ensuite par la tomate. Une explication possible est que les images de prédateurs sont importantes pour la survie de l'animal et doivent donc être vues (ou attirent l'attention). Une fois ces photos connues l'animal s'habitue et ne présente plus de préférence, la courbe tend vers 0.5 et ce malgré le renouvellement régulier des sets d'images.

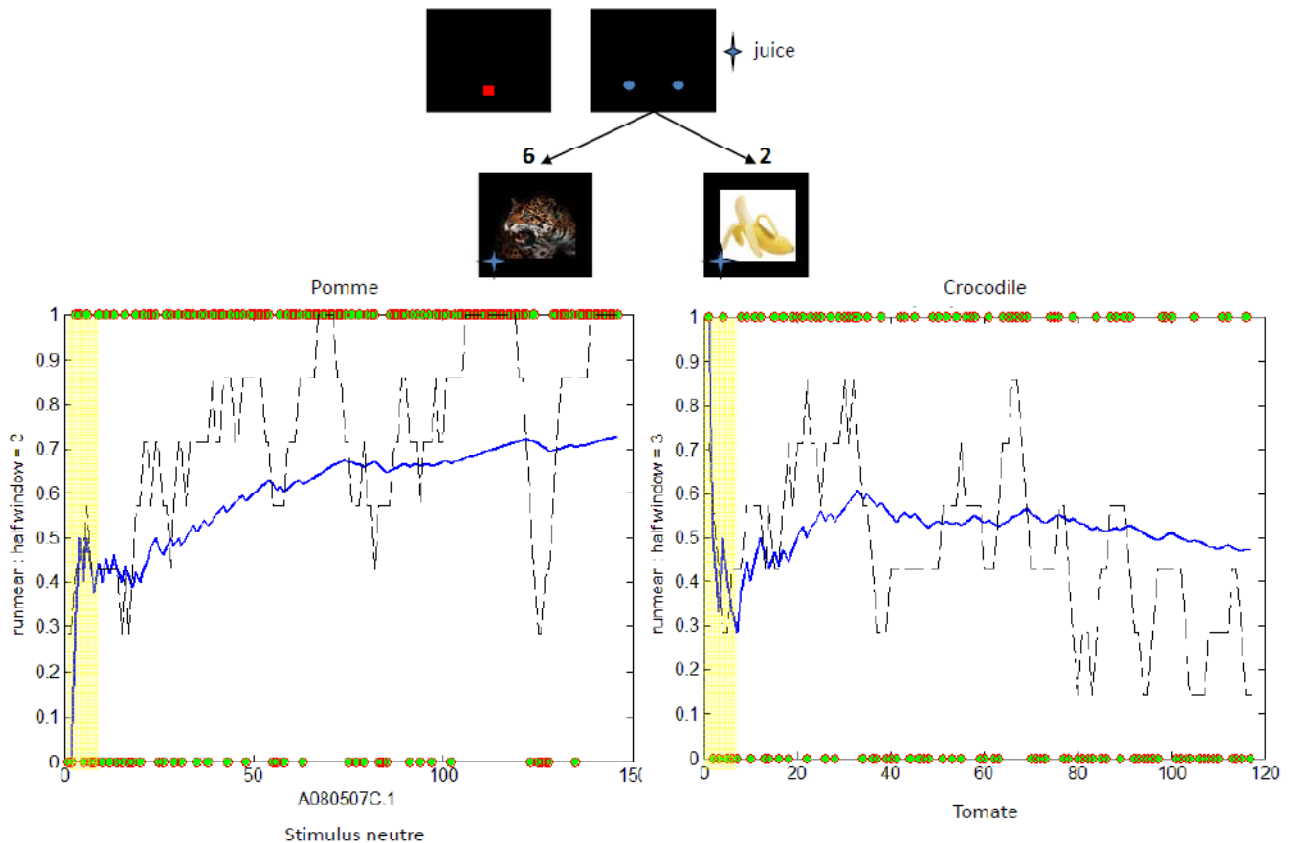


Figure 82 Exemple de résultats comportementaux d'une séance de travail où l'animal doit associer les cibles à l'obtention d'une image de fruit vs un stimulus neutre (cible de gauche) puis entre un prédateur et un fruit (cible de droite). Nous pouvons voir la moyenne cumulée des choix (tous les 3, courbes en pointillée, tous les 10, courbes bleues) ainsi que les choix de chaque essai (rond rouges). La valeur 0.5 indique qu'aucune préférence n'existe dans le choix d'une photo ou l'autre. A gauche, nous pouvons constater une préférence pour le choix de la pomme par rapport au stimulus neutre.

En comparant les domaines deux à deux, nous pouvons faire un classement des préférences de l'animal (voir figure 83). Sur les résultats présentés ici, l'animal semble préférer les images

sociales aux images de nourriture et les images de nourriture aux images de prédateurs.

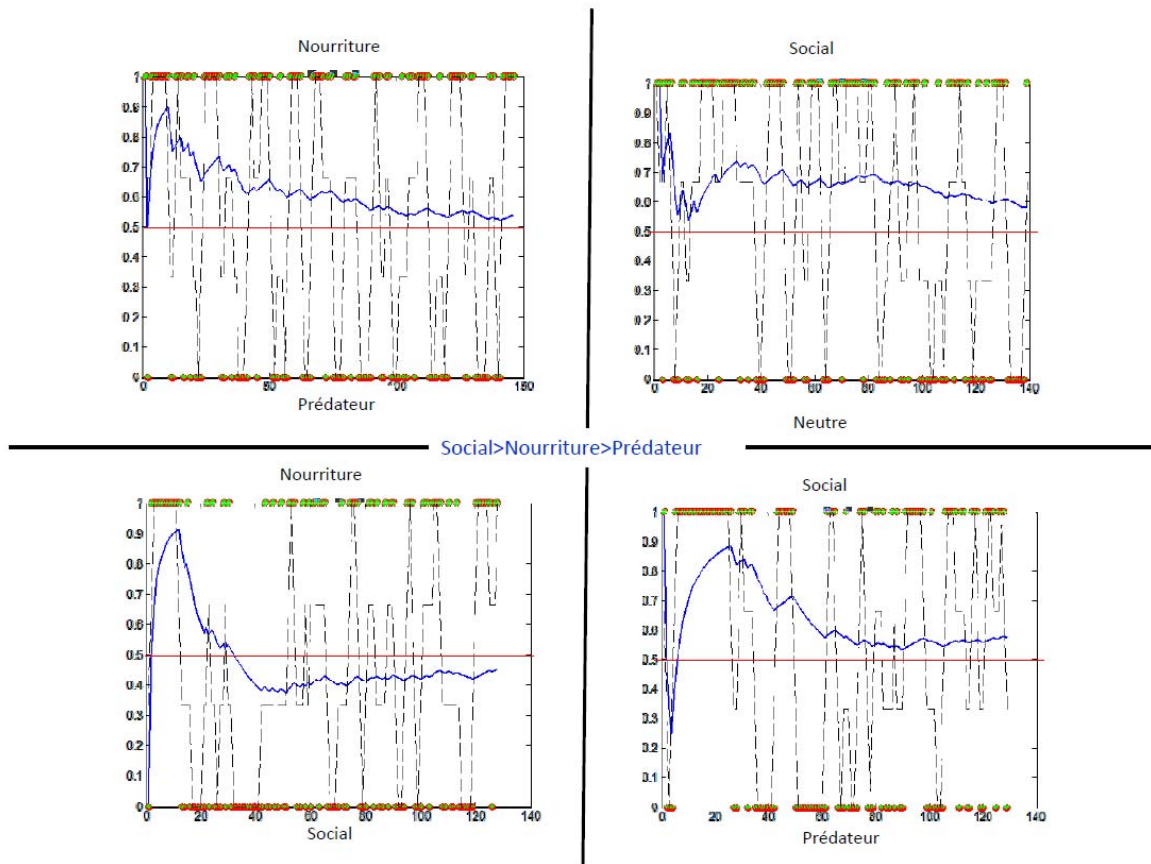


Figure 83 Exemple de résultats comportementaux où l'animal doit associer les cibles à l'obtention de nourriture vs un prédateur (en haut à gauche), entre une image sociale et un stimulus neutre (en haut à droite), entre une image de nourriture et une image sociale (en bas à droite) et entre une image sociale et une image de prédateur (en bas à gauche). Comme sur la figure précédente nous pouvons voir la moyenne cumulée des choix (tous les 3, courbes en pointillée, tous les 10, courbes bleues) ainsi que les choix de chaque essai (rond rouges). La valeur 0.5 indique qu'aucune préférence n'existe dans le choix d'une photo ou l'autre. Ici nous pouvons faire un classement préliminaire des préférences de domaines de récompense de l'animal : social>nourriture>prédateur.

Cependant, aucune statistique n'a pu être réalisée sur ces données trop variables au cours des sessions. L'animal semble s'habituer à la visualisation d'images statiques et ses courbes de choix tendent rapidement vers 0.5. Nous n'avons pu techniquement remplacer les photos par des extraits de films en gardant une précision temporelle suffisamment élevée pour les enregistrements électrophysiologiques. De plus, l'autre paramètre limitant est le fait que l'animal est en restriction hydrique pour qu'il travaille suffisamment longtemps ce qui biaise l'attention portée aux photos.

Cette expérience devrait être réalisée à nouveau avec utilisation d'extraits de films qui semblent beaucoup plus attractifs que les photos. Les résultats qu'elle pourrait apporter sont d'une grande importance dans l'explication du fonctionnement de l'évaluation de l'environnement dans le CCA.

## **Interactions fonctionnelles entre le CCA et le CPFdl**

Des liens anatomiques forts existent entre le CPFdl et le CCA, les données de la littérature rapportent également que des liens fonctionnels lient ces deux structures. Toutefois la nature de ces liens reste inconnue. Ces deux régions corticales sont impliquées dans différents processus au sein de la boucle de contrôle cognitif. Leurs rôles spécifiques se précisent et donnent lieu à l'émergence de modèles hypothétiques sur le fonctionnement et les interactions des aires corticales impliquées dans la prise de décision.

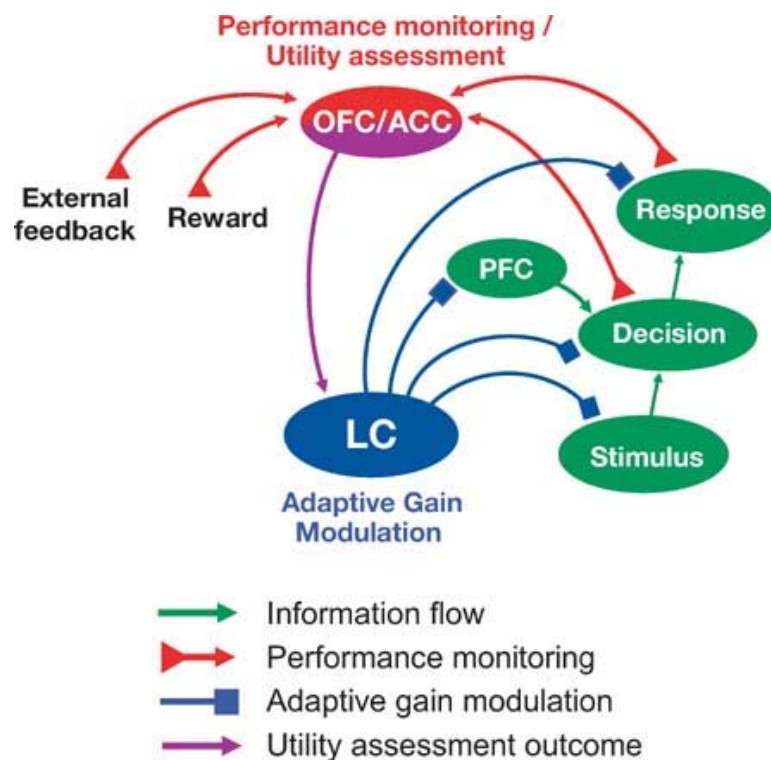
Dans le modèle de la boucle de contrôle cognitif, une place centrale est attribuée au CCA dans l'évaluation des actions. L'évaluation des actions permet ensuite par comparaison d'effectuer le choix le plus pertinent à l'adaptation des comportements. La planification de l'action appropriée est attribuée au CPFdl qui va prendre en compte les règles apprises, en cours, le contexte et les signes immédiats de l'environnement. Cette région semble utiliser les informations issues du CCA portant sur les conséquences des actions. Son activité se voit modulée par le besoin de contrôle des comportements, accrue lors de situations non routinières et incertaines. L'activité issue du CCA semble moduler le besoin de contrôle et donc l'activité du CPFdl. Cette idée est renforcée par le fait que le CPFdl, comme le CCA, est influencé par la motivation et par la récompense elle-même.

En utilisant un protocole expérimental alternant des périodes de recherche par essais/erreurs et de répétition, nous avons montré dans les deux structures une prédominance des fortes activités haut gamma lors d'erreur dans la recherche par rapport aux essais corrects de la répétition. En étudiant les latences d'activation de ces régions lors de la détection d'erreur, nous avons mis en évidence une activation précoce et phasique du CCA suivie d'une activation plus tardive du CPFdl dans la bande de fréquence haut-gamma. Cette différence de latences d'activation n'apparaît qu'à la suite d'erreurs dans la période de recherche, elle disparaît dans la période de répétition. Ces résultats sont compatibles avec une utilisation par le CPFdl des informations fournies par le CCA quand le besoin de contrôle est élevé. De plus, les activités soutenues observées dans le CPFdl vont dans les sens des activités de délais préalablement observées dans cette région, montrées comme reflétant une planification d'action avec sélectivité spatiale et influence des différents paramètres liés à la récompense. Nous avons observé des corrélations d'amplitudes des activités haut gamma du CCA avec celles du CPFdl autour de l'obtention du feedback. Contrairement aux latences d'activations, aucune spécificité de période recherche/répétition n'a été observée. Ces résultats amènent à postuler que des mécanismes différents prennent place, une co-variation des activités gamma



parallèlement à de fortes activations successives du CCA puis du CPFdl lors d'erreurs, en d'autres termes, lorsqu'un réajustement du comportement est nécessaire.

Le nombre limité de sites corrélés ne nous permet pas de statuer sur la signification de ces résultats. D'autres enregistrements nous permettront de valider ou d'invalidier le fait que les corrélations d'amplitudes entre les deux régions sont constantes au cours de la tâche. Nous ne pouvons pas déterminer à partir de cette étude si les relations entre ces deux aires corticales sont directes ou si elles se font via une structure relais ou une influence commune. Selon Aston-Jones et Cohen, le CCA pourrait interagir fortement avec le LC de façon réciproque



Aston-Jones, G and Cohen, JD. 2005  
Annu. Rev. Neurosci. 28:403–50

**Figure 84 (Aston-Jones and Cohen, 2005) Système neuronal intégré pour la régulation adaptative des performances.** Les composants en vert représentent les voies neuronales responsables de l'exécution de la tâche, incluant le contrôle top-down venant du CPF. Les composants en rouge représentent le contrôle et les mécanismes d'évaluation du COF et du CCA. Ces composants indiquent l'utilité liée à la tâche basée sur des indications de performance (incluant le conflit interne et les feedbacks externes). Cette information est utilisée pour moduler l'activité du LC (en mode phasique) et pour réguler le mode de fonctionnement du LC (phasique versus tonique). Ces influences sur le LC, en retour, régulent les performances via la libération de NE dans le système, soit de façon phasique en réponse aux évènements pertinents de la tâche (mode phasique) ou d'une manière plus soutenue (mode tonique).

(voir figure 84). Une des hypothèses est que le CCA, en complément du COF, régule le taux d'activité du LC qui en retour module largement l'activité du CPF. Une alternance d'activité tonique et phasique de ce noyau permettrait un passage entre comportement d'exploration et d'exploitation (Aston-Jones and Cohen, 2005). Ainsi, l'information cruciale apportée par le CCA indiquant la nécessité d'arrêter l'exploration pour rentrer en phase d'exploitation

(premier essai correct de chaque problème dans notre tâche) pourrait être rapportée au CPFdl via une modification d'activité du LC, limitant les changements de comportements. Pour tester cette hypothèse, nous avons entrepris d'enregistrer le diamètre pupillaire des singes en comportement. En effet, l'activité du LC est corrélée avec la dilatation pupillaire (Aston-Jones and Cohen, 2005). Ce phénomène donne un accès facile à l'étude des variations d'activité de ce noyau. Nous pourrions ainsi associer aux enregistrements intracérébraux du CCA et du CPFdl, ceux du diamètre pupillaire et étudier les corrélations d'activités entre les trois régions.

### **Les mécanismes de communication sous-jacents**

Nous avons souhaité poursuivre les études d'activation du CCA et du CPFdl lors de prise de décision par l'étude des relations directes existant entre ces deux régions. Les oscillations cérébrales semblent pouvoir soutenir une communication au sein d'une aire corticale restreinte mais également entre aires distantes. Les mécanismes impliqués ne sont pas les mêmes. Dans le premier cas, à l'échelle microscopique du neurone, la régulation du seuil d'excitabilité rythmique d'une cellule lui permet de recevoir les informations d'autres cellules calées sur le même rythme et former ainsi des assemblées de cellules travaillant ensemble. Le filtrage et donc la réduction d'information à traiter est important pour le rendement d'activité des neurones. A une échelle plus large, suivant la même logique de fonctionnement, des aires distantes semblent pouvoir communiquer en se synchronisant sur un rythme commun, permettant aux assemblées de cellules au sein de chaque région d'ouvrir leurs fenêtres de communication au même instant. Ces phénomènes révèlent des réseaux fonctionnels dans les hautes ou basses fréquences. La précision mécanique de la communication neuronale va jusqu'à pouvoir observer un calage en phase de l'activité d'un neurone d'une région sur un rythme contenu par les LFP d'une région distante. La phase à laquelle décharge la cellule pouvant contenir en soi de l'information (comme spatiale ou mnésique (Jensen and Colgin, 2007)).

### **Complémentarité de l'étude des activités unitaires et LFP**

L'étude de l'activité des régions par analyse des comportements du rythme gamma est pertinente puisque ce rythme reflète l'activité organisée de population de cellules. Par comparaison à la décharge spontanée pouvant être dépourvue de sens, le gamma reflète une activité particulière de la région dans laquelle il est enregistré et corrèle mieux avec le signal BOLD (IRMf) que l'activité multiunitaire des neurones voisins. Dans nos enregistrements,

nous pouvons mettre en évidence différentes populations de neurones, par exemple des cellules ne s'activant que lors d'erreurs ou uniquement lors des premiers essais corrects. Ces populations présentent les mêmes profils d'activité que ceux du gamma et contribuent certainement à sa génération. Nous pourrions donc choisir l'une ou l'autre des mesures pour comprendre les activités isolées du CCA et du CPFdl. Cependant, l'enregistrement des LFP est complémentaire et présente certains avantages par rapport à l'enregistrement des neurones seuls. Tout d'abord, les LFP sont plus faciles d'accès car ne nécessitent pas l'accession à une cellule isolée dont l'activité soit suffisamment forte, durable et caractéristique de la région pour être étudiée. Ils permettent donc l'acquisition d'une quantité de données plus importante. Ensuite, les mécanismes de communication peuvent être abordés par l'étude des interactions entre les différentes fréquences contenues dans les LFP qui semblent particulièrement informatives autant au sein d'une même région qu'entre régions éloignées. Les exemples les mieux documentés pour l'instant sont les synchronisations ou cohérences d'un même rythme au sein d'un réseau fonctionnel et la modulation de l'amplitude d'une fréquence par la phase d'une fréquence plus basse (Maris et al., 2010). Ceci permet de coordonner, sur un rythme lent commun à plusieurs zones cérébrales, les activités locales plus hautes fréquences, comme le gamma, reflet de l'activité de la région.

Puisqu'une activité majoritaire prenait place dans la bande de fréquence beta autour de l'obtention des feedbacks en recherche et répétition dans les deux structures simultanément nous avons dans une première étape choisi d'étudier les relations de synchronisation existant entre ces deux régions dans cette bande de fréquence. Ce travail n'a malheureusement pu être effectué que sur un seul animal pour l'instant et restent à l'état de résultats préliminaires. Des synchronisations apparaissent entre les deux structures dans le 10-20Hz pour les trois événements de la tâche, feedbacks incorrects et corrects des deux périodes. Tout comme les corrélations de puissances gamma, ce phénomène ne semble pas changer avec la demande comportementale. Par contre, les corrélations effectuées entre les puissances de la bande de fréquence beta présentent des différences période-dépendantes avec plus de sites corrélés lors de la routine d'exploitation que lors de l'exploration. Une hypothèse est que ce phénomène aide au maintien du comportement optimal en cours. Cette idée est revue récemment par Engel et Fries qui considèrent le beta comme un moyen de garder l'état du moment stable (voir figure 85, (Engel and Fries, 2010)).

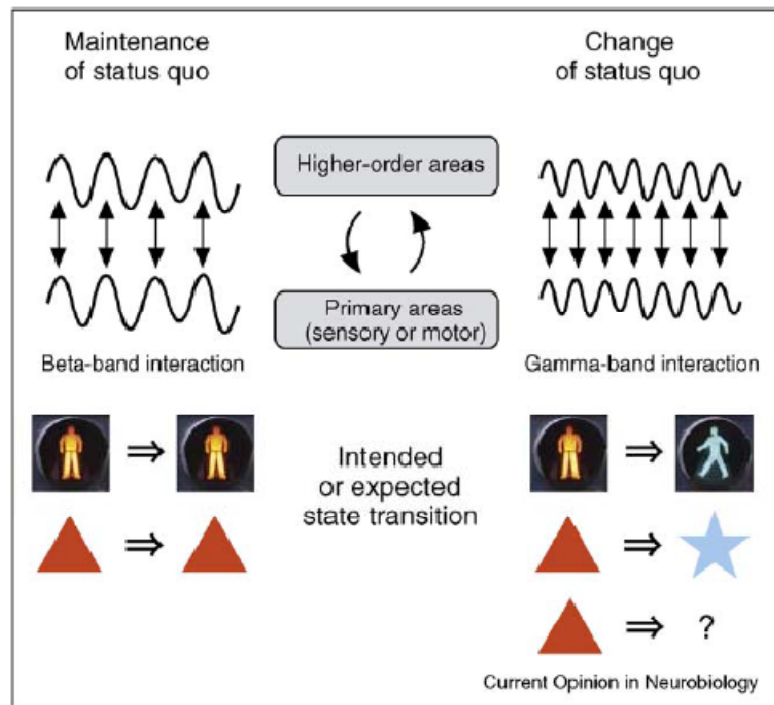


Figure 85 (Engel and Fries, 2010) Résumé schématique de l'hypothèse proposée. L'activation de la bande beta pourrait avoir le même rôle fonctionnel dans les circuits moteur et sensoriel (à gauche). (Gauche) Le maintien du statut quo semble associé aux interactions dans la bande beta dans les réseaux impliquant les aires corticales de bas et haut niveau. L'activation dans la bande beta pourrait signaler que le système sensorimoteur va maintenir l'état en cours, par exemple dans des situations où un signal « no-go » reste (feu rouge) ou lorsque le stimulus sensoriel changeant n'est pas attendu (bas). (Droite) Au contraire, les interactions dans la bande gamma semblent prédominantes lorsque le système sensorimoteur est prêt à traiter des informations nouvelles, par exemple quand un signal « go » est attendu, un changement du stimulus sensoriel, ou si un nouveau stimulus inconnu est attendu (bas). Dans ces cas là, l'activité gamma pourrait signaler qu'il faut changer le statut quo.

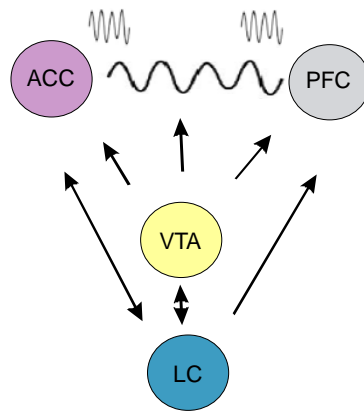
Pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement et de la communication entre ces deux régions, nous avons ensuite testé si la décharge neuronale des cellules au sein d'une région pouvait être influencée par les activités LFP de la même région mais également par les LFP de la région distante. De nombreuses cellules sont modulées et notamment par les basses fréquences thêta, beta et le bas-gamma (30-40Hz). Lors de la période de recherche, plus de cellules sont modulées en intra région par la bande de fréquence thêta dans le CCA que lors de la répétition. Au contraire, une proportion plus grande de cellules est modulée en intra au sein du CPFdl dans la bande de fréquence beta lors de la répétition par rapport à la recherche. Les cellules du CCA sont modulées en plus grand nombre par le bas-gamma du CPFdl pendant la recherche que lors de la répétition. Ces résultats montrent qu'un lien fort existe entre ces deux régions puisqu'une cellule va présenter une décharge avec préférence de phase sur un rythme de la région distante. Le fait que le CPFdl soit plus fortement modulé par le rythme beta pendant la période de répétition pourrait aller dans le même sens d'un maintien de la stabilisation du comportement. Les cellules du CCA restent elles modulées en nombre semblable dans les deux périodes. Ceci pourrait

s'expliquer par l'implication plus directe du CPFdl dans le changement de comportement. Les interactions entre structures doivent se poursuivre afin que le CPFdl puisse détecter un besoin d'augmentation de contrôle à tout moment. La modulation de ces cellules par le rythme beta peut correspondre à un maintien de leur inhibition.

La modulation des cellules du CCA dans la bande de fréquence thêta principalement dans la période de recherche est cohérente avec l'idée d'une plus forte activité de cette région lors de l'exploration par rapport à l'exploitation et d'un besoin de précision accru des périodes de recevabilité des informations pertinentes. Le CCA interagit avec d'autres structures lors de l'évaluation des performances comme le cortex orbitofrontal ou encore les systèmes aminergiques, la synchronisation des cellules sur le rythme beta peut être le moyen par lequel les différentes régions arrivent à communiquer, au même titre que les cellules préfrontales modulées par le rythme thêta hippocampal lors d'apprentissage. Enfin, la modulation des cellules du CCA par les rythmes bas-gamma du CPFdl lors de la période de recherche pourrait refléter l'émergence d'un rythme gamma dans le CPFdl. La non réciprocity du phénomène (c'est-à-dire une augmentation de la modulation des cellules du CPFdl par le bas gamma du CCA) pourrait s'expliquer par une augmentation de la synchronisation gamma dans le CPFdl contre une constance dans le CCA. Si l'on regarde la figure 81, on constate qu'il y a également une baisse du nombre de cellules modulées dans le CPFdl par le rythme gamma du CPFdl, ceci pouvant soutenir l'hypothèse d'une réduction de ce rythme lors de la période de répétition. Des compléments vont être apportés à notre étude actuelle, comme la comparaison des puissances contenues dans chaque bande de fréquences et l'étude de la cohérence existant entre les deux régions et pour les différentes bandes de fréquences en fonction de la période de la tâche.

Les neuromodulateurs sont impliqués dans le changement de synchronisation des aires cérébrales. Ainsi, la dopamine semble jouer un rôle dans la modulation de la décharge des cellules du cortex préfrontal sur la phase du gamma et du thêta et renforcer ainsi ses interactions avec l'hippocampe lors d'apprentissage, notamment en augmentant la cohérence dans la bande de fréquence thêta (Benchenane et al., 2010). Un tel effet de la dopamine sur les cellules CPFdl pourrait expliquer la différence du nombre de cellules modulées dans cette région en fonction de la période de la tâche. Au même titre que les cellules du CPF modulées dans le thêta chez le rat après apprentissage, nous observons une augmentation de la modulation des cellules du CPFdl lorsque la réponse est connue mais par le rythme beta. Il serait particulièrement intéressant de poursuivre ces recherches par une étude des relations entre fréquences des LFP en intra et entre régions distantes. En effet, les préférences de

phases observées pour les neurones à différentes fréquences pourraient refléter la mise en phase des neurones sur un rythme rapide, lui-même modulé par des fréquences plus basses. Ainsi, la modulation de la décharge neuronale sur le rythme thêta peut signifier que les cellules sont synchronisées sur du gamma, en bouffée d'activité, apparaissant donc uniquement à certaines phases du cycle thêta. Ces relations peuvent être sous l'influence de neuromodulateurs en fonction des performances (voir figure 86). La dopamine issue de l'ATV joue un rôle clé dans l'évaluation des actions en permettant de renseigner sur la nécessité d'une réévaluation de l'action au sein du CCA. Cette structure semble également influencer sur les mécanismes de communication par synchronisation au sein de réseaux fonctionnels normaux (Benchenane et al., 2010) ou pathologiques (Mallet et al., 2008). Elle pourrait par là avoir un impact sur les relations unissant le CCA au CPFdl en modifiant par exemple la mise en phase des cellules du CPFdl sur le rythme beta commun aux deux régions en fonction du besoin d'exploration ou d'exploitation. Le LC est un autre noyau étroitement lié aux mécanismes supportant la boucle de contrôle cognitif. Une des hypothèses actuelles est que son activité serait fortement modulée par le CCA (Aston-Jones and Cohen, 2005), l'activité de ce noyau alterne entre comportement tonique et phasique en engendrant une modification d'activité dans le cortex préfrontal. Ceci semble permettre des transitions entre stabilité du comportement et exploration. Les erreurs sont des signaux très importants maintenant un niveau de contrôle élevé et indiquant qu'il faut adapter son comportement. Nous avons vu que certains signaux de récompense le sont tout autant. Lorsqu'ils ne sont pas prédictibles, ils indiquent le besoin d'une stabilisation des comportements pour exploiter au mieux la ressource découverte. Une fois l'environnement favorable et connu, le besoin de contrôle du comportement chute et le système semble changer de mode de fonctionnement. En effet, le CCA et le CPFdl semblent plus actifs lors d'exploration (activités gamma) alors qu'une corrélation d'activité basse fréquence semble les lier particulièrement lors de la routine d'exploitation.



**Figure 86** Schéma récapitulatif des différentes influences aminergiques exercées sur le CCA et le CPFdl ainsi que sur leurs interactions, notamment aux changements de périodes entre exploration et exploitation.

En résumé, le CCA et le CPFdl sont impliqués dans l'adaptation du comportement avec des rôles spécifiques de discrimination et d'évaluation des performances, et de sélection et planification de l'action, respectivement. Puisque ces régions jouent des rôles complémentaires dans les processus de prise de décision, nous posons l'hypothèse qu'elles doivent interagir. Les résultats de l'étude menée sur les latences d'activation soutiennent une utilisation des informations précoces issues du CCA par le CPFdl pour la sélection d'action. De plus, ces régions semblent utiliser des moyens de communication via les basses fréquences, entre LFP dans le beta, et entre activités unitaires et LFP allant du thêta au gamma. Les travaux sont à poursuivre, notamment par des études de corrélation de puissance et de cohérence dans ces deux régions dans les différentes bandes de fréquences mais également entre hautes et basses fréquences. Dans le futur, à l'aide d'enregistrements supplémentaires, il serait intéressant pour compléter les travaux sur les latences d'activation d'étudier le sens des influences exercées au sein de ce réseau par utilisation d'outils comme la causalité de Granger.

- Amemori K, Sawaguchi T (Contrasting effects of reward expectation on sensory and motor memories in primate prefrontal neurons. *Cereb Cortex* 16:1002-1015.2006).
- Amiez C, Joseph JP, Procyk E (Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *Eur J Neurosci* 21:3447-3452.2005).
- Amiez C, Joseph JP, Procyk E (Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 16:1040-1055.2006).
- Aoki F, Fetz EE, Shupe L, Lettich E, Ojemann GA (Increased gamma-range activity in human sensorimotor cortex during performance of visuomotor tasks. *Clin Neurophysiol* 110:524-537.1999).
- Arikuni T, Sako H, Murata A (Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and medial temporal cortices in the macaque monkey. *Neurosci Res* 21:19-39.1994).
- Asaad WF, Rainer G, Miller EK (Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron* 21:1399-1407.1998).
- Asaad WF, Rainer G, Miller EK (Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 84:451-459.2000).
- Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M (Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett* 274:29-32.1999).
- Aston-Jones G, Cohen JD (An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 28:403-450.2005).
- Averbeck BB, Chafee MV, Crowe DA, Georgopoulos AP (Parallel processing of serial movements in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13172-13177.2002).
- Averbeck BB, Sohn JW, Lee D (Activity in prefrontal cortex during dynamic selection of action sequences. *Nat Neurosci* 9:276-282.2006).
- Axmacher N, Elger CE, Fell J (Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain* 131:1806-1817.2008).
- Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J (Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:3228-3233.2010).
- Azouz R, Gray CM (Adaptive coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons in vivo. *Neuron* 37:513-523.2003).
- Baddeley A, Della Sala S (Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1397-1403; discussion 1403-1394.1996).
- Badre D, Wagner AD (Selection, integration, and conflict monitoring; assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron* 41:473-487.2004).
- Barbalat G, Domenech P, Vernet M, Fournieret P ([Risk-taking in adolescence: A neuroeconomics approach]. *Encephale* 36:147-154.2010).
- Barbey AK, Krueger F, Grafman J (An evolutionarily adaptive neural architecture for social reasoning. *Trends Neurosci* 32:603-610.2009).
- Barone P, Joseph JP (Prefrontal cortex and spatial sequencing in macaque monkey. *Exp Brain Res* 78:447-464.1989).
- Barraclough DJ, Conroy ML, Lee D (Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci* 7:404-410.2004).



- Bartholow BD, Pearson MA, Dickter CL, Sher KJ, Fabiani M, Gratton G (Strategic control and medial frontal negativity: beyond errors and response conflict. *Psychophysiology* 42:33-42.2005).
- Bartos M, Vida I, Jonas P (Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45-56.2007).
- Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, Karolina Kedzior K, Mathes B, Schmiedt C (Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol* 64:39-45.2007).
- Bedard C, Destexhe A (Macroscopic models of local field potentials and the apparent 1/f noise in brain activity. *Biophys J* 96:2589-2603.2009).
- Behrens TE, Woolrich MW, Walton ME, Rushworth MF (Learning the value of information in an uncertain world. *Nat Neurosci* 10:1214-1221.2007).
- Belitski A, Gretton A, Magri C, Murayama Y, Montemurro MA, Logothetis NK, Panzeri S (Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci* 28:5696-5709.2008).
- Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, Tierney PL, Gioanni Y, Battaglia FP, Wiener SI (Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron* 66:921-936.2010).
- Berridge CW, Waterhouse BD (The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42:33-84.2003).
- Bertrand O, Tallon-Baudry C (Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int J Psychophysiol* 38:211-223.2000).
- Bhattacharya J, Petsche H, Pereda E (Long-range synchrony in the gamma band: role in music perception. *J Neurosci* 21:6329-6337.2001).
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108:624-652.2001).
- Bragin A, Jando G, Nadasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsaki G (Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 15:47-60.1995).
- Bressler SL (Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Res Brain Res Rev* 20:288-304.1995).
- Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL (Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9849-9854.2004).
- Brovelli A, Laksiri N, Nazarian B, Meunier M, Boussaoud D (Understanding the neural computations of arbitrary visuomotor learning through fMRI and associative learning theory. *Cereb Cortex* 18:1485-1495.2008).
- Bruns A, Eckhorn R, Jokeit H, Ebner A (Amplitude envelope correlation detects coupling among incoherent brain signals. *Neuroreport* 11:1509-1514.2000).
- Burgess AP, Gruzelier JH (Short duration power changes in the EEG during recognition memory for words and faces. *Psychophysiology* 37:596-606.2000).
- Burgess PW, Shallice T (Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex* 32:241-259.1996).
- Buschman TJ, Miller EK (Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315:1860-1862.2007).
- Bush G, Luu P, Posner MI (Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4:215-222.2000).
- Buzsaki G (Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33:325-340.2002).
- Buzsaki G (2006) *Rhythms of the Brain*. Oxford: Oxford University Press.

- Buzsaki G, Draguhn A (Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926-1929.2004).
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313:1626-1628.2006).
- Cardin JA, Palmer LA, Contreras D (Stimulus-dependent gamma (30-50 Hz) oscillations in simple and complex fast rhythmic bursting cells in primary visual cortex. *J Neurosci* 25:5339-5350.2005).
- Carmichael ST, Price JL (Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:642-664.1995).
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749.1998).
- Carter CS, van Veen V (Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:367-379.2007).
- Cavanagh JF, Cohen MX, Allen JJ (Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J Neurosci* 29:98-105.2009).
- Cho RY, Konecky RO, Carter CS (Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19878-19883.2006).
- Cohen I, Miles R (Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in in vitro hippocampus. *J Physiol* 524 Pt 2:485-502.2000).
- Cohen JD, Dunbar K, McClelland JL (On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev* 97:332-361.1990).
- Cohen MX, Ranganath C (Reinforcement learning signals predict future decisions. *J Neurosci* 27:371-378.2007).
- Cohen YE, Russ BE, Gifford GW, 3rd, Kiringoda R, MacLean KA (Selectivity for the spatial and nonspatial attributes of auditory stimuli in the ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurosci* 24:11307-11316.2004).
- Colom LV, Christie BR, Bland BH (Cingulate cell discharge patterns related to hippocampal EEG and their modulation by muscarinic and nicotinic agents. *Brain Res* 460:329-338.1988).
- Connors BW, Long MA (Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci* 27:393-418.2004).
- Courville AC, Daw ND, Touretzky DS (Bayesian theories of conditioning in a changing world. *Trends Cogn Sci* 10:294-300.2006).
- Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsaki G (Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 37:311-322.2003).
- Cunningham MO, Whittington MA, Bibbig A, Roopun A, LeBeau FE, Vogt A, Monyer H, Buhl EH, Traub RD (A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:7152-7157.2004).
- D'Angelo E, Nieuwenhuis T, Maffei A, Armano S, Rossi P, Taglietti V, Fontana A, Naldi G (Theta-frequency bursting and resonance in cerebellar granule cells: experimental evidence and modeling of a slow  $k^+$ -dependent mechanism. *J Neurosci* 21:759-770.2001).
- Darvas F, Miller KJ, Rao RP, Ojemann JG (Nonlinear phase-phase cross-frequency coupling mediates communication between distant sites in human neocortex. *J Neurosci* 29:426-435.2009).
- Daw ND, Kakade S, Dayan P (Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Netw* 15:603-616.2002).

- Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ (Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441:876-879.2006).
- Dayan P, Kakade S, Montague PR (Learning and selective attention. *Nat Neurosci* 3 Suppl:1218-1223.2000).
- Deaner RO, Khera AV, Platt ML (Monkeys pay per view: adaptive valuation of social images by rhesus macaques. *Curr Biol* 15:543-548.2005).
- Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, Engel AK (Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci* 25:11730-11737.2005).
- Dehaene S, Kerszberg M, Changeux JP (A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14529-14534.1998).
- di Pellegrino G, Wise SP (Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 13:1227-1243.1993).
- Doesburg SM, Emberson LL, Rahi A, Cameron D, Ward LM (Asynchrony from synchrony: long-range gamma-band neural synchrony accompanies perception of audiovisual speech asynchrony. *Exp Brain Res* 185:11-20.2008).
- Duncan J (Consistent and varied training in the theory of automatic and controlled information processing. *Cognition* 23:279-284.1986).
- Duncan J, Emslie H, Williams P, Johnson R, Freer C (Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cogn Psychol* 30:257-303.1996).
- Eckhorn R, Frien A, Bauer R, Woelbern T, Kehr H (High frequency (60-90 Hz) oscillations in primary visual cortex of awake monkey. *Neuroreport* 4:243-246.1993).
- Engel AK, Fries P (Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156-165.2010).
- Engel AK, Konig P, Kreiter AK, Singer W (Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science* 252:1177-1179.1991).
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L (Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 78:447-455.1991).
- Fassbender C, Hester R, Murphy K, Foxe JJ, Foxe DM, Garavan H (Prefrontal and midline interactions mediating behavioural control. *Eur J Neurosci* 29:181-187.2009).
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK (Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* 291:312-316.2001).
- Friedman-Hill S, Maldonado PE, Gray CM (Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque: I. Incidence and stimulus-dependence of gamma-band neuronal oscillations. *Cereb Cortex* 10:1105-1116.2000).
- Fries P (A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9:474-480.2005).
- Fries P, Neuenschwander S, Engel AK, Goebel R, Singer W (Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nat Neurosci* 4:194-200.2001).
- Fries P, Schroder JH, Roelfsema PR, Singer W, Engel AK (Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J Neurosci* 22:3739-3754.2002).
- Friston KJ (Another neural code? *Neuroimage* 5:213-220.1997).
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:331-349.1989).
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol* 63:814-831.1990).

- Fuster J (1997) The prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neurophysiology of the frontal lobe.
- Fuster JM, Alexander GE (Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173:652-654.1971).
- Gehring WJ, Bryck RL, Jonides J, Albin RL, Badre D (The mind's eye, looking inward? In search of executive control in internal attention shifting. *Psychophysiology* 40:572-585.2003).
- Gehring WJ, Knight RT (Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci* 3:516-520.2000).
- Gehring WJ, Willoughby AR (The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295:2279-2282.2002).
- Gemba H, Sasaki K, Brooks VB ('Error' potentials in limbic cortex (anterior cingulate area 24) of monkeys during motor learning. *Neurosci Lett* 70:223-227.1986).
- Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D (High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 7:374-385.1997).
- Goldman-Rakic PS (Cellular basis of working memory. *Neuron* 14:477-485.1995).
- Gray CM, McCormick DA (Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 274:109-113.1996).
- Gray JR, Braver TS, Raichle ME (Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:4115-4120.2002).
- Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B, Schnitzler A (Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:13050-13055.2004).
- Gruber T, Tsivilis D, Montaldi D, Muller MM (Induced gamma band responses: an early marker of memory encoding and retrieval. *Neuroreport* 15:1837-1841.2004).
- Gutfreund Y, Yarom Y, Segev I (Subthreshold oscillations and resonant frequency in guinea-pig cortical neurons: physiology and modelling. *J Physiol* 483 ( Pt 3):621-640.1995).
- Haber SN, Knutson B (The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4-26.2010).
- Hajcak G, Moser JS, Holroyd CB, Simons RF (The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes. *Biol Psychol* 71:148-154.2006).
- Harris KD, Csicsvari J, Hirase H, Dragoi G, Buzsaki G (Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature* 424:552-556.2003).
- Holgado AJ, Terry JR, Bogacz R (Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J Neurosci* 30:12340-12352.2010).
- Holroyd CB, Coles MG (The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev* 109:679-709.2002).
- Holroyd CB, Hajcak G, Larsen JT (The good, the bad and the neutral: electrophysiological responses to feedback stimuli. *Brain Res* 1105:93-101.2006).
- Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Cohen JD (Errors in reward prediction are reflected in the event-related brain potential. *Neuroreport* 14:2481-2484.2003).
- Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars RB, Coles MG, Cohen JD (Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci* 7:497-498.2004).
- Hoshi E, Shima K, Tanji J (Task-dependent selectivity of movement-related neuronal activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 80:3392-3397.1998).

- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ (Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex* 13:1369-1374.2003).
- Hutcheon B, Yarom Y (Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci* 23:216-222.2000).
- Hyafil A, Summerfield C, Koechlin E (Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:5135-5142.2009).
- Hyman JM, Zilli EA, Paley AM, Hasselmo ME (Medial prefrontal cortex cells show dynamic modulation with the hippocampal theta rhythm dependent on behavior. *Hippocampus* 15:739-749.2005).
- Hyman JM, Zilli EA, Paley AM, Hasselmo ME (Working Memory Performance Correlates with Prefrontal-Hippocampal Theta Interactions but not with Prefrontal Neuron Firing Rates. *Front Integr Neurosci* 4:2.2010).
- Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-122.2003).
- Jensen O (Reading the hippocampal code by theta phase-locking. *Trends Cogn Sci* 9:551-553.2005).
- Jensen O (Maintenance of multiple working memory items by temporal segmentation. *Neuroscience* 139:237-249.2006).
- Jensen O, Colgin LL (Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* 11:267-269.2007).
- Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP (Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 30:317-324.2007).
- Jensen O, Lisman JE (Hippocampal CA3 region predicts memory sequences: accounting for the phase precession of place cells. *Learn Mem* 3:279-287.1996).
- Johnston K, Levin HM, Koval MJ, Everling S (Top-down control-signal dynamics in anterior cingulate and prefrontal cortex neurons following task switching. *Neuron* 53:453-462.2007).
- Joliot M, Ribary U, Llinas R (Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:11748-11751.1994).
- Jones MW, Wilson MA (Phase precession of medial prefrontal cortical activity relative to the hippocampal theta rhythm. *Hippocampus* 15:867-873.2005).
- Jung J, Jerbi K, Ossandon T, Ryvlin P, Isnard J, Bertrand O, Guenot M, Mauguiere F, Lachaux JP (Brain responses to success and failure: Direct recordings from human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp* 31:1217-1232.2010).
- Jutras MJ, Buffalo EA (Synchronous neural activity and memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 20:150-155.2010).
- Jutras MJ, Fries P, Buffalo EA (Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci* 29:12521-12531.2009).
- Kawasaki M, Kitajo K, Yamaguchi Y (Dynamic links between theta executive functions and alpha storage buffers in auditory and visual working memory. *Eur J Neurosci* 31:1683-1689.2010).
- Kayser C, Kim M, Ugurbil K, Kim DS, Konig P (A comparison of hemodynamic and neural responses in cat visual cortex using complex stimuli. *Cereb Cortex* 14:881-891.2004).
- Kennerley SW, Walton ME, Behrens TE, Buckley MJ, Rushworth MF (Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 9:940-947.2006).
- Kensinger EA, Corkin S (Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:3310-3315.2004).

- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.2004).
- Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB (Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology* 37:216-223.2000).
- Klein JC, Behrens TE, Robson MD, Mackay CE, Higham DJ, Johansen-Berg H (Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion MRI: Establishing reproducibility, validity and observer independence in BA 44/45 and SMA/pre-SMA. *Neuroimage* 34:204-211.2007).
- Klimesch W, Freunberger R, Sauseng P, Gruber W (A short review of slow phase synchronization and memory: evidence for control processes in different memory systems? *Brain Res* 1235:31-44.2008).
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* 12:20-27.2000).
- Knyazev GG (Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 31:377-395.2007).
- Kobayashi S, Kawagoe R, Takikawa Y, Koizumi M, Sakagami M, Hikosaka O (Functional differences between macaque prefrontal cortex and caudate nucleus during eye movements with and without reward. *Exp Brain Res* 176:341-355.2007).
- Kobayashi S, Lauwereyns J, Koizumi M, Sakagami M, Hikosaka O (Influence of reward expectation on visuospatial processing in macaque lateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 87:1488-1498.2002).
- Kobayashi S, Nomoto K, Watanabe M, Hikosaka O, Schultz W, Sakagami M (Influences of rewarding and aversive outcomes on activity in macaque lateral prefrontal cortex. *Neuron* 51:861-870.2006).
- Koechlin E, Summerfield C (An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 11:229-235.2007).
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1867-1872.2000).
- Kouneiher F, Charron S, Koechlin E (Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 12:939-945.2009).
- Kreiter AK, Singer W (Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci* 16:2381-2396.1996).
- Kubota K, Niki H (Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 34:337-347.1971).
- Lachaux JP, Fonlupt P, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Baciau M (Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal: new insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Mapp* 28:1368-1375.2007).
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ (Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 8:194-208.1999).
- Lakatos P, Karmos G, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science* 320:110-113.2008).
- Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE (An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94:1904-1911.2005).
- Lamp I, Yarom Y (Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience* 78:325-341.1997).
- Lee D, Seo H (Mechanisms of reinforcement learning and decision making in the primate dorsolateral prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1104:108-122.2007).

- Leon MI, Shadlen MN (Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron* 24:415-425.1999).
- Leung LS, Yu HW (Theta-frequency resonance in hippocampal CA1 neurons in vitro demonstrated by sinusoidal current injection. *J Neurophysiol* 79:1592-1596.1998).
- Leung LW, Borst JG (Electrical activity of the cingulate cortex. I. Generating mechanisms and relations to behavior. *Brain Res* 407:68-80.1987).
- Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M (Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 19:326-334.1986).
- Liang H, Bressler SL, Ding M, Truccolo WA, Nakamura R (Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. *Neuroreport* 13:2011-2015.2002).
- Lisman JE, Idiart MA (Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 267:1512-1515.1995).
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157.2001).
- Luk CH, Wallis JD (Dynamic encoding of responses and outcomes by neurons in medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:7526-7539.2009).
- Luks TL, Simpson GV, Feiwell RJ, Miller WL (Evidence for anterior cingulate cortex involvement in monitoring preparatory attentional set. *Neuroimage* 17:792-802.2002).
- Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G (Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338:114-140.1993).
- Luria AR (1976) *The Working Brain: An introduction to Neuropsychology*.
- Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J (Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans. *J Neurosci* 22:5630-5638.2002).
- Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C (Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychol Sci* 14:47-53.2003).
- MacDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835-1838.2000).
- Mainy N, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Bertrand O, Lachaux JP (Neural correlates of consolidation in working memory. *Hum Brain Mapp* 28:183-193.2007).
- Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, Magill PJ (Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* 28:4795-4806.2008).
- Mann EO, Paulsen O (Keeping inhibition timely. *Neuron* 49:8-9.2006).
- Mann EO, Paulsen O (Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci* 30:343-349.2007).
- Mann EO, Radcliffe CA, Paulsen O (Hippocampal gamma-frequency oscillations: from interneurons to pyramidal cells, and back. *J Physiol* 562:55-63.2005).
- Mansouri FA, Buckley MJ, Tanaka K (Mnemonic function of the dorsolateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. *Science* 318:987-990.2007).
- Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ (Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 10:141-152.2009).
- Maris E, van Vugt M, Kahana M (Spatially Distributed Patterns of Oscillatory Coupling between High-Frequency Amplitudes and Low-Frequency Phases in Human iEEG. *Neuroimage*.2010).

- Mars RB, Coles MG, Grol MJ, Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Hulstijn W, Toni I (Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage* 28:1007-1013.2005).
- Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G (Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311:445-462.1991).
- Matsumoto K, Suzuki W, Tanaka K (Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science* 301:229-232.2003).
- Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, Tanaka K (Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci* 10:647-656.2007).
- Meltzer JA, Zaveri HP, Goncharova, II, Distasio MM, Papademetris X, Spencer SS, Spencer DD, Constable RT (Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial EEG. *Cereb Cortex* 18:1843-1855.2008).
- Menon V, Desmond JE (Left superior parietal cortex involvement in writing: integrating fMRI with lesion evidence. *Brain Res Cogn Brain Res* 12:337-340.2001).
- Milham MP, Banich MT, Claus ED, Cohen NJ (Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage* 18:483-493.2003).
- Miller EK, Cohen JD (An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.2001).
- Miltner WH, Lemke U, Weiss T, Holroyd C, Scheffers MK, Coles MG (Implementation of error-processing in the human anterior cingulate cortex: a source analysis of the magnetic equivalent of the error-related negativity. *Biol Psychol* 64:157-166.2003).
- Mitra PP, Pesaran B (Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys J* 76:691-708.1999).
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431:760-767.2004).
- Naccache L, Dehaene S, Cohen L, Habert MO, Guichart-Gomez E, Galanaud D, Willer JC (Effortless control: executive attention and conscious feeling of mental effort are dissociable. *Neuropsychologia* 43:1318-1328.2005).
- Nakamura K, Roesch MR, Olson CR (Neuronal activity in macaque SEF and ACC during performance of tasks involving conflict. *J Neurophysiol* 93:884-908.2005).
- Niessing J, Ebisch B, Schmidt KE, Niessing M, Singer W, Galuske RA (Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 309:948-951.2005).
- Niki H, Watanabe M (Prefrontal unit activity and delayed response: relation to cue location versus direction of response. *Brain Res* 105:79-88.1976).
- Niki H, Watanabe M (Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171:213-224.1979).
- Nishida M, Asano E, Juhasz C, Muzik O, Sood S, Chugani HT (Cortical glucose metabolism correlates negatively with delta-slowness and spike-frequency in epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Hum Brain Mapp* 29:1255-1264.2008).
- Norman DA, Shallice T (1980) Attention to Action: Willed and automatic control of behaviour. In: *Cognitive Neuroscience: A reader*(M., G., ed).
- Oliveira FT, McDonald JJ, Goodman D (Performance monitoring in the anterior cingulate is not all error related: expectancy deviation and the representation of action-outcome associations. *J Cogn Neurosci* 19:1994-2004.2007).
- Onton J, Delorme A, Makeig S (Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage* 27:341-356.2005).
- Pailing PE, Segalowitz SJ (The effects of uncertainty in error monitoring on associated ERPs. *Brain Cogn* 56:215-233.2004).



- Palva JM, Palva S, Kaila K (Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J Neurosci* 25:3962-3972.2005).
- Palva S, Monto S, Palva JM (Graph properties of synchronized cortical networks during visual working memory maintenance. *Neuroimage* 49:3257-3268.2010).
- Pan X, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M (Reward prediction based on stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 11:703-712.2008).
- Passingham RE (1995) *The frontal lobes and voluntary action*. Oxford.
- Paus T (Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2:417-424.2001).
- Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C (Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport* 9:R37-47.1998).
- Perlstein WM, Elbert T, Stenger VA (Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:1736-1741.2002).
- Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M, Mitra PP, Andersen RA (Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci* 5:805-811.2002).
- Petrides M, Pandya DN (Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 11:1011-1036.1999).
- Petrides M, Pandya DN (Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 16:291-310.2002).
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:5669-5674.2002).
- Posner MI, J. DG (1998) Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control. In: *The attentive brain*(Parasuraman, R., ed), pp 401-423 Cambridge.
- Preuss TM, Goldman-Rakic PS (Myelo- and cytoarchitecture of the granular frontal cortex and surrounding regions in the strepsirhine primate Galago and the anthropoid primate Macaca. *J Comp Neurol* 310:429-474.1991).
- Procyk E, Ford Dominey P, Amiez C, Joseph JP (The effects of sequence structure and reward schedule on serial reaction time learning in the monkey. *Brain Res Cogn Brain Res* 9:239-248.2000).
- Procyk E, Goldman-Rakic PS (Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J Neurosci* 26:11313-11323.2006).
- Quilodran R (2009) Réseaux corticaux préfrontaux et adaptation du comportement : physiologie et anatomie quantitative chez le singe. In: *Neurosciences*, vol. PhD Lyon: Lyon 1.
- Quilodran R, Rothe M, Procyk E (Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron* 57:314-325.2008).
- Quintana J, Fuster JM (Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task. *Neuroreport* 3:721-724.1992).
- Quintana J, Fuster JM (Spatial and temporal factors in the role of prefrontal and parietal cortex in visuomotor integration. *Cereb Cortex* 3:122-132.1993).
- Raghavachari S, Lisman JE, Tully M, Madsen JR, Bromfield EB, Kahana MJ (Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *J Neurophysiol* 95:1630-1638.2006).

- Rainer G, Asaad WF, Miller EK (Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:15008-15013.1998).
- Redgrave P, Gurney K (The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci* 7:967-975.2006).
- Robbins TW (Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol* 493:140-146.2005).
- Robbins TW, Arnsten AF (The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 32:267-287.2009).
- Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ (Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397:430-433.1999).
- Roelfsema PR, Engel AK, Konig P, Singer W (Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385:157-161.1997).
- Roelfsema PR, Lamme VA, Spekreijse H (Synchrony and covariation of firing rates in the primary visual cortex during contour grouping. *Nat Neurosci* 7:982-991.2004).
- Roopun AK, Kramer MA, Carracedo LM, Kaiser M, Davies CH, Traub RD, Kopell NJ, Whittington MA (Period concatenation underlies interactions between gamma and beta rhythms in neocortex. *Front Cell Neurosci* 2:1.2008).
- Roopun AK, Middleton SJ, Cunningham MO, LeBeau FE, Bibbig A, Whittington MA, Traub RD (A beta2-frequency (20-30 Hz) oscillation in nonsynaptic networks of somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:15646-15650.2006).
- Rudebeck PH, Behrens TE, Kennerley SW, Baxter MG, Buckley MJ, Walton ME, Rushworth MF (Frontal cortex subregions play distinct roles in choices between actions and stimuli. *J Neurosci* 28:13775-13785.2008).
- Rushworth MF (Intention, choice, and the medial frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1124:181-207.2008).
- Rushworth MF, Behrens TE, Rudebeck PH, Walton ME (Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn Sci* 11:168-176.2007).
- Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410-417.2004).
- Ryou JW, Wilson FA (Making your next move: dorsolateral prefrontal cortex and planning a sequence of actions in freely moving monkeys. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:430-443.2004).
- Saito N, Mushiake H, Sakamoto K, Itoyama Y, Tanji J (Representation of immediate and final behavioral goals in the monkey prefrontal cortex during an instructed delay period. *Cereb Cortex* 15:1535-1546.2005).
- Sakagami M, Niki H (Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: relation to relevant task conditions. *Exp Brain Res* 97:423-436.1994).
- Sakai K, Rowe JB, Passingham RE (Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 5:479-484.2002).
- Sallet J, Quilodran R, Rothe M, Vezoli J, Joseph JP, Procyk E (Expectations, gains, and losses in the anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:327-336.2007).
- Sara SJ (The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:211-223.2009).
- Sasaki K, Tsujimoto T, Nishikawa S, Nishitani N, Ishihara T (Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetoencephalography and electroencephalography. *Neurosci Res* 26:79-81.1996).

- Sauseng P, Hoppe J, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC (Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. *Eur J Neurosci* 25:587-593.2007).
- Sauseng P, Klimesch W (What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev* 32:1001-1013.2008).
- Schanze T, Eckhorn R (Phase correlation among rhythms present at different frequencies: spectral methods, application to microelectrode recordings from visual cortex and functional implications. *Int J Psychophysiol* 26:171-189.1997).
- Schnitzler A, Gross J (Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 6:285-296.2005).
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.1997).
- Senkowski D, Talsma D, Herrmann CS, Woldorff MG (Multisensory processing and oscillatory gamma responses: effects of spatial selective attention. *Exp Brain Res* 166:411-426.2005).
- Seo H, Lee D (Temporal filtering of reward signals in the dorsal anterior cingulate cortex during a mixed-strategy game. *J Neurosci* 27:8366-8377.2007).
- Sescousse G, Bault N, Chambon V (In Press) Chocolat, sexe et argent : Comment le cerveau représente-t-il les récompenses? In: *Peut-on se passer des représentations en sciences cognitives?*(In Roy, J.-M. E., ed) Bruxelles: De Boeck.
- Shallice T (Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:199-209.1982).
- Shallice T (1988) From neuropsychology to mental structure.
- Shallice T, Burgess PW (Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 114 ( Pt 2):727-741.1991).
- Shidara M, Richmond BJ (Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-1711.2002).
- Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J (Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65:188-202.1991).
- Shima K, Tanji J (Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* 282:1335-1338.1998).
- Shu Y, Hasenstaub A, McCormick DA (Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature* 423:288-293.2003).
- Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA (Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 46:141-151.2005).
- Siegel M, Konig P (A functional gamma-band defined by stimulus-dependent synchronization in area 18 of awake behaving cats. *J Neurosci* 23:4251-4260.2003).
- Silton RL, Heller W, Towers DN, Engels AS, Spielberg JM, Edgar JC, Sass SM, Stewart JL, Sutton BP, Banich MT, Miller GA (The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. *Neuroimage* 50:1292-1302.2010).
- Singer W (Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49-65, 111-125.1999).
- Singer W, Gray CM (Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555-586.1995).
- Sirigu A, Zalla T, Pillon B, Grafman J, Dubois B, Agid Y (Planning and script analysis following prefrontal lobe lesions. *Ann N Y Acad Sci* 769:277-288.1995).

- Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, Isomura Y, Zugaro M, Buzsaki G (Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 60:683-697.2008).
- Steriade M (Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci* 22:337-345.1999).
- Steriade M, Timofeev I, Durmuller N, Grenier F (Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30-40 Hz) spike bursts. *J Neurophysiol* 79:483-490.1998).
- Stopfer M, Bhagavan S, Smith BH, Laurent G (Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390:70-74.1997).
- Suri RE (TD models of reward predictive responses in dopamine neurons. *Neural Netw* 15:523-533.2002).
- Sutton BP, Barto P (1998) Reinforcement Learning: An introduction.
- Takeda K, Funahashi S (Population vector analysis of primate prefrontal activity during spatial working memory. *Cereb Cortex* 14:1328-1339.2004).
- Tallon-Baudry C (The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human visual cognition. *Front Biosci* 14:321-332.2009).
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151-162.1999).
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17:722-734.1997).
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16:4240-4249.1996).
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer C (Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* 21:RC177.2001).
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J (Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 18:4244-4254.1998).
- Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O (Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci* 16:449-459.1999).
- Tallon-Baudry C, Mandon S, Freiwald WA, Kreiter AK (Oscillatory synchrony in the monkey temporal lobe correlates with performance in a visual short-term memory task. *Cereb Cortex* 14:713-720.2004).
- Tanji J, Hoshi E (Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11:164-170.2001).
- Taylor K, Mandon S, Freiwald WA, Kreiter AK (Coherent oscillatory activity in monkey area v4 predicts successful allocation of attention. *Cereb Cortex* 15:1424-1437.2005).
- Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H (Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2009).
- Traub RD, Contreras D, Cunningham MO, Murray H, LeBeau FE, Roopun A, Bibbig A, Wilentz WB, Higley MJ, Whittington MA (Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts. *J Neurophysiol* 93:2194-2232.2005).
- Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y (Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 95:2987-3000.2006).
- Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y, Sasaki K (Theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices in forewarned reaction time tasks. *J Neurophysiol* 103:827-843.2010).

- Turken AU, Swick D (Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2:920-924.1999).
- Ullsperger M, von Cramon DY (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* 23:4308-4314.2003).
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.2001).
- Vendrell P, Junque C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J (The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* 33:341-352.1995).
- Vidal F, Burle B, Bonnet M, Grapperon J, Hasbroucq T (Error negativity on correct trials: a reexamination of available data. *Biol Psychol* 64:265-282.2003).
- Vogt BA (Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533-544.2005).
- Vogt BA, Pandya DN (Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262:271-289.1987).
- von Stein A, Chiang C, Konig P (Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:14748-14753.2000).
- von Stein A, Sarnthein J (Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 38:301-313.2000).
- Wallis JD, Anderson KC, Miller EK (Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature* 411:953-956.2001).
- Walton ME, Bannerman DM, Alterescu K, Rushworth MF (Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci* 23:6475-6479.2003).
- Walton ME, Devlin JT, Rushworth MF (Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 7:1259-1265.2004).
- Wang XJ (Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev* 90:1195-1268.2010).
- Wang XJ, Buzsaki G (Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16:6402-6413.1996).
- Watanabe M (Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382:629-632.1996).
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22:2391-2400.2002).
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Exp Brain Res* 166:263-276.2005).
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (Reward expectancy-related prefrontal neuronal activities: are they neural substrates of "affective" working memory? *Cortex* 43:53-64.2007).
- White IM, Wise SP (Rule-dependent neuronal activity in the prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 126:315-335.1999).
- White JA, Banks MI, Pearce RA, Kopell NJ (Networks of interneurons with fast and slow gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:8128-8133.2000).
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG (Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373:612-615.1995).
- Williams SM, Goldman-Rakic PS (Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 8:321-345.1998).
- Wise RA (Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 5:483-494.2004).

- Wise SP, Murray EA, Gerfen CR (The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol* 10:317-356.1996).
- Womelsdorf T, Schoffelen JM, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P (Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* 316:1609-1612.2007).
- Wyart V, Tallon-Baudry C (Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *J Neurosci* 28:2667-2679.2008).
- Yeung N, Holroyd CB, Cohen JD (ERP correlates of feedback and reward processing in the presence and absence of response choice. *Cereb Cortex* 15:535-544.2005).
- Yeung N, Sanfey AG (Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *J Neurosci* 24:6258-6264.2004).
- Zalla T, Plassiard C, Pillon B, Grafman J, Sirigu A (Action planning in a virtual context after prefrontal cortex damage. *Neuropsychologia* 39:759-770.2001).

---

**RESUME : Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements**

Agir de façon optimale dans un environnement incertain nécessite d'évaluer et de comparer les coûts et bénéfices des différentes alternatives. Cela implique aussi de réguler et de contrôler le comportement de façon flexible pour optimiser les périodes de recherche de gains ou de ressources et les périodes d'exploitation des acquis. Une des hypothèses actuelles sur les mécanismes neurobiologiques impliqués, propose que cortex cingulaire antérieur (CCA), associé à l'évaluation de l'action, et cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl), associé au contrôle cognitif, interagiraient pour réguler le comportement. Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de préciser le rôle joué par le CCA dans la détection et l'évaluation des performances ainsi que ses interactions avec le CPFdl au sein d'une boucle du contrôle cognitif. Menés grâce à des enregistrements électrophysiologiques chez le singe en comportement, ils apportent des précisions sur la séquence d'activation du CCA et du CPFdl dans la bande de fréquences gamma lors de l'adaptation du comportement. L'étude des potentiels de champs locaux de ces deux régions amènent à poser des hypothèses sur les mécanismes oscillatoires sous-jacents et notamment sur le rôle des communications basses fréquences entre le CCA et le CPFdl et leur implication différentielle entre recherche et exploitation.

---

**ABSTRACT: Anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortical areas specific activity and interactions during behavioral adaptation**

Acting optimally in uncertain environments requires evaluating costs and benefits of choosing each alternative. It also requires to flexibly regulate between exploration for and exploitation of resources. One current hypothesis is that the anterior cingulate cortex (ACC), involved in action valuation, and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), involved in cognitive control, interact to elaborate an optimal regulation of behaviour. Studies achieved during this thesis allowed to precise the role of ACC in the detection and valuation of action outcomes as well as to describe the interactions with dlPFC in a cognitive control loop. Thanks to neurophysiological recordings in behaving monkey our work give new clues on the sequential activation of ACC and dlPFC during adaptation. The analyses of local field potentials allowed us to suggest hypotheses on the underlying oscillatory mechanisms, in particular on low frequency communications between ACC and dlPFC, and their modulation during exploration and exploitation.

---

**DISCIPLINE : Neurosciences**

---

**MOTS-CLES**

Français : CCA, CPFdl, LFP, apprentissage, boucle de contrôle cognitif

Anglais : ACC, dlPFC, LFP, learning, cognitive control loop

---

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :**

Inserm U846, Stem-cell and Brain Research Institute  
18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON