



HAL
open science

L'architecture corticale du contrôle cognitif chez l'Homme

Chrystele . Ody

► **To cite this version:**

Chrystele . Ody. L'architecture corticale du contrôle cognitif chez l'Homme. Neurosciences [q-bio.NC].
Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. NNT: . tel-00202016

HAL Id: tel-00202016

<https://theses.hal.science/tel-00202016>

Submitted on 3 Jan 2008

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 DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS 6

Spécialité :
Sciences Cognitives

présentée par
Chrystèle Ody

Pour obtenir le grade de docteur de l'Université Paris 6

**L'architecture corticale du contrôle cognitif
chez l'Homme**

le 29 mai 2007

Jury :

M. Jean-Claude Dreher	Rapporteur
Mme Angela Sirigu	Rapporteur
M. Stanislas Dehaene	Examineur
M. Bruno Dubois	Examineur
M. Etienne Koechlin	Directeur de thèse
M. Emmanuel Procyk	Examineur

À notre Frédéric

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse Etienne Koechlin qui m'a offert la possibilité de réaliser ce travail. Pendant ces années de thèse, j'ai eu la chance de profiter de l'étendue de ses connaissances, de la rigueur de sa démarche scientifique et de la profondeur de sa réflexion. Je lui sais gré du temps qu'il a consacré à ma formation, de la richesse de nos conversations et surtout, je le remercie d'avoir entretenu et encouragé mon goût pour l'étude des fonctions cérébrales.

Je remercie sincèrement Angela Sirigu et Jean-Claude Dreher qui ont accompli l'ardu travail de rapporteurs, ainsi que Stanislas Dehaene, Yves Rossetti, Emmanuel Procyk et Bruno Dubois qui ont accepté de participer à mon jury.

Je tiens à remercier chaleureusement Yves Burnod qui m'a accueillie dans son laboratoire, m'a accordé sa confiance et m'a encouragée dans la réalisation de mon premier projet de recherche en neuroimagerie.

Je remercie également Marc Maier, directeur de l'unité INSERM U742, ainsi que les Drs Hugues Duffau et Laurent Capelle de m'avoir offert la possibilité de travailler sur leur projet passionnant de recherche clinique, et de m'avoir permis d'obtenir un financement pour ce travail. Je remercie l'Association pour la Recherche contre le Cancer de m'avoir accordé ce financement durant deux ans.

C'est au centre d'IRMf de la Timone à Marseille que j'ai fait mes premiers pas en neuroimagerie. Avec une grande gentillesse, Jean-Luc Anton m'a fait profiter de son expertise dans le domaine, m'initiant à la construction de protocoles expérimentaux, à l'acquisition et à l'analyse de données d'IRMf, et m'aidant dans toutes les étapes de la mise en œuvre de ma première expérience. Je le remercie sincèrement, ainsi que Muriel Roth, pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et le temps qu'ils ont investi dans ma formation. À Paris, c'est Romain Valabrègue qui m'a appris à maîtriser les outils d'analyse de données d'IRMf. Un grand merci à lui pour le temps passé à m'enseigner matlab et SPM.

Au cours de ces années de thèse, j'ai également découvert les joies de l'enseignement et de la bioinformatique. Je tiens à remercier Bruno Delord de m'avoir donné la possibilité d'enseigner au sein du module qu'il dirige à l'université Pierre et Marie Curie, ainsi que Stéphane Genet et Philippe Lopez pour leurs encouragements et leurs conseils.

Je remercie Emmanuel Guigon et Christopher Summerfield pour les conversations (et débats !) stimulants que j'ai eus avec chacun d'entre eux au cours de ma thèse. Leur ouverture d'esprit, leur envie de partager et de faire évoluer les idées furent le vecteur d'échanges passionnants et très enrichissants. Je leur suis également reconnaissante de leurs conseils avisés et de leur soutien dans les moments délicats.

J'ai rencontré Anne-Lise Giraud et Julie Grèzes alors que débutait la fin de ma thèse et la préparation de mon « après-thèse ». Je les remercie sincèrement de leurs conseils et encouragements.

Je remercie bien sûr Laura Chadufau et Bertile Dejouany qui ont toujours trouvé avec efficacité et gentillesse une solution à chaque question administrative, et dont la bonne humeur contribue pour beaucoup à l'ambiance chaleureuse du laboratoire. Je remercie également Jean-Pierre Souteyrand pour son support graphique et son humour inégalés.

Je n'oublie pas mes collègues thésards de ce laboratoire, avec qui j'ai travaillé ou bien simplement conversé sur la science et sur le reste : Frédérique Kouneiher, Fabienne Cazalis, Anne-Claire Croizé, Roberto Toro, Carine Posé, Harold Mouras, Sybille Asloun, Olivier Manette, Thomas Jubault, Alexandre Hyafil, Loïc Sabarly, Virginie Moulrier, Véronique Fonteille, Anne Collins, Olivia Breysse, Sylvain Charron, Pablo Reyes Sanchez, et bien d'autres.

Merci à Arno Klaassen, pour beaucoup de choses.

Je n'aurais pas accompli ce travail sans le soutien des amis qui m'ont entourée tout au long de ces années de thèse. Merci à tous.

Merci à mes parents et à mes frères et sœurs Frédéric, Valérie, Virginie et Sébastien qui m'ont encouragée et soutenue ces vingt-huit dernières années, et particulièrement durant les dernières semaines de la rédaction de ce mémoire.

Enfin, je remercie Pascal avec qui chaque instant est une joie.

Table des matières

Avant-propos.....	9
I - Le cortex préfrontal	11
I.1 Le cortex préfrontal : phylogenèse et ontogenèse.....	11
I.2 Cytoarchitecture et connectivité.....	12
I.3 Physiologie du CPF.....	15
I.3.1 Lésions du CPF chez l'humain.....	16
I.3.2 Apports des autres techniques d'investigation.....	23
I.3.3 CPF orbital, médial et latéral : des rôles distincts dans la sélection des comportements	26
I.4 Interactions entre CPF latéral et régions postérieures.....	26
I.4.1 Interactions fonctionnelles entre CPF latéral et régions postérieures	26
I.4.2 Physiologie des régions pariétales et temporales	29
II - Principales théories fonctionnelles du CPF latéral.....	35
II.1 Les limites du traitement de l'information par le CPF latéral.....	35
II.2 Les théories de la mémoire de travail	38
II.2.1 Alan Baddeley : fractionnement de la mémoire de travail.....	39
II.2.2 Patricia Goldman-Rakic : la mémoire de travail donne accès aux représentations des informations perceptuelles	40
II.2.3 Michael Petrides : spécificité des opérations effectuées	42
II.2.4 Discussion des théories de mémoire de travail.....	43
II.3 Contrôle attentionnel.....	44
II.3.1 Donald Norman et Tim Shallice : le système superviseur attentionnel	44
II.3.2 John Duncan : de l'intelligence fluide au codage adaptatif.....	46
II.3.3 Richard Passingham : la « sélection attentionnelle »	48
II.3.4 Earl Miller et Jonathan Cohen : contrôle « top-down » des buts sur la sélection des représentations.....	49
II.3.5 Discussion des théories du contrôle attentionnel	50
II.4 Contrôle temporel et hiérarchique	50
II.4.1 Jordan Grafman : Planification et génération de scripts.....	50
II.4.2 Joaquin Fuster : Intégration temporelle.....	52

II.4.3 Discussion des théories du contrôle hiérarchique	55
II.5 Mécanisme sous-jacent des fonctions du CPF latéral	56
II.6 Discussion des théories du CPF latéral	58
III - Le modèle en cascade du contrôle cognitif.....	61
III.1 Quantifier la sélection par la théorie de l'information.....	61
III.1.1 Fréquence des occurrences et activité neuronale	62
III.1.2 Sélection et quantité d'information.....	63
III.1.3 Généralisation	65
III.2 Principe d'organisation du CPF latéral.....	67
III.2.1 Dissociation fonctionnelle entre cortex prémoteur et CPF : contrôle sensoriel et contrôle cognitif	68
III.2.2 Niveaux d'intégration temporelle dans le CPF latéral : contrôle contextuel et contrôle épisodique.....	69
III.2.3 Sélection préparatoire des représentations	71
III.2.4 Validation du modèle en cascade : protocole expérimental	75
III.2.5 Hypothèses testées par chacune des études présentées dans les chapitres suivants	85
IV - Article 1 : The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex.....	87
V - Article 2 : Cognitive control and preparation within lateral frontal regions	103
VI - Article 3 : Contribution of the parietal cortex to executive control.....	132
VII - Discussion	161
VII.1 Fractionnement du contrôle cognitif.....	161
VII.1.1 Contrôle en cascade dans le CPF latéral.....	161
VII.1.2 Contrôle indépendant dans le cortex pariétal	162
VII.2 Modèle fondé sur la théorie de l'information.....	163
VII.2.1 Représentations dans les régions préfrontales et postérieures	163
VII.2.2 Loi de Weber-Fechner du contrôle cognitif.....	164
VII.2.3 Incertitude et information	165
VII.3 Mise en perspective.....	166
<i>Références</i>	169

De toutes les espèces vivantes, nous nous considérons comme l'espèce la plus évoluée, voire comme l'aboutissement de l'évolution naturelle. En effet, malgré leur grande vulnérabilité physique, les premiers êtres humains ont réussi à survivre par leur seule supériorité intellectuelle. Ils ont ainsi peu à peu découvert et maîtrisé le feu, conçu des outils, développé des langues élaborées et des moyens de communication capables de transmettre leurs connaissances à travers les pays et les époques. Les capacités intellectuelles humaines, s'appuyant sur les connaissances amassées depuis des millénaires, nous assurent maintenant non seulement la survie, mais également un contrôle croissant sur notre environnement. La principale faculté qui confère à l'être humain ce que l'on appelle l'intelligence et lui permet d'apprendre aisément et continuellement de nouveaux concepts, c'est la flexibilité.

Les animaux ayant moins de cent mille neurones (le cerveau humain en contient au moins cent milliards) peuvent trouver de la nourriture et éviter les prédateurs en exécutant des comportements stéréotypés en réponse aux stimulations de l'environnement. Les animaux ayant des cerveaux plus gros ont un comportement plus flexible, et sont capables de s'adapter au contexte dans lequel ils évoluent. Cependant la flexibilité a un coût : nos systèmes sensoriels nous donnent accès aux informations détaillées de notre environnement, nos systèmes moteurs nous fournissent un large répertoire d'actions possibles, mais cela induit inévitablement de l'interférence et de la confusion. Plus les informations que nous percevons sont riches, et plus nous avons de possibilités de comportements, plus la sélection des actions nécessite des fonctions attentionnelles, de prise de décision et de coordination pour résoudre l'incertitude induite par l'interférence et la confusion (Miller and Cohen, 2001).

Notre travail au cours de ma thèse avait pour but de comprendre l'organisation fonctionnelle du contrôle de l'action au niveau des régions frontales latérales et des régions associatives postérieures. Cette thèse est composée de sept chapitres.

Le premier chapitre est une introduction aux fonctions du cortex préfrontal (CPF) et une revue de littérature sur les principaux résultats expérimentaux concernant le CPF, parmi lesquels une grande place est donnée à la neuropsychologie. Ce chapitre se termine par une revue rapide des interactions entre régions frontales et postérieures et des fonctions postérieures.

Le second chapitre est une revue des principales théories qui ont été énoncées concernant le CPF latéral.

Dans le troisième chapitre, nous présentons le modèle en cascade que nous avons développé au cours de ma thèse, et selon lequel le CPF latéral est organisé comme une cascade de niveaux de contrôle permettant la sélection des actions. Ce modèle se fonde sur la théorie de l'information pour quantifier l'information relative à chacun des niveaux de contrôle. Ce modèle fait l'hypothèse que les régions du CPF latéral se distinguent par leur niveau d'intégration temporelle, la partie postérieure sélectionnant les tâches à partir de signaux immédiats et la partie antérieure sélectionnant les représentations dans le CPF postérieur à partir de l'épisode temporel dans lequel nous évoluons et défini par des signaux passés. Les trois chapitres suivants correspondent à nos travaux expérimentaux rédigés sous forme d'articles.

Dans le quatrième chapitre, nous mettons en évidence l'organisation hiérarchique (« en cascade ») du contrôle cognitif dans le CPF latéral. Nous montrons que, pendant que les sujets répondent aux stimuli, le cortex prémoteur est engagé dans le contrôle sensoriel, la partie postérieure du CPF latéral dans le contrôle contextuel et la partie antérieure du CPF latéral dans le contrôle épisodique, chaque région recevant des influences de la région juste antérieure.

Dans le cinquième chapitre, nous montrons que les mêmes régions frontales latérales engagées dans les contrôles sensoriel, contextuel et épisodique sont engagées en préparation de la présentation des stimuli, et que la préparation est effective du plus haut niveau de contrôle jusqu'au plus bas niveau de contrôle pouvant être préparé.

Dans le sixième chapitre, nous testons l'hypothèse de Joaquin Fuster selon laquelle chaque région du CPF latéral forme un réseau fonctionnel « perception-action » avec une région spécifique du cortex pariétal postérieur ou temporal. Confirmant cette hypothèse, nous montrons qu'à chaque région frontale engagée dans le contrôle cognitif est associée une région fonctionnellement homologue dans le cortex pariétal. Nous montrons en outre que l'organisation fonctionnelle de ces régions pariétales est modulaire plutôt que hiérarchique.

Le septième chapitre est une brève discussion générale.

I - Le cortex préfrontal

I.1 Le cortex préfrontal : phylogénèse et ontogénèse

Le cortex préfrontal (CPF) correspond chez le primate à la partie antérieure du lobe frontal, la partie postérieure étant occupée par les aires motrices et prémotrices. Son rôle dans les processus cognitifs de haut niveau est pleinement compatible avec la phylogénèse et l'ontogénèse du cortex préfrontal. En effet, la taille relative du cortex préfrontal n'a cessé d'augmenter au cours du développement phylogénique, passant de 3,5% chez le chat à 11,5% chez le macaque, 17% chez le chimpanzé et enfin 29% du cortex chez l'humain (Brodmann, 1909)(Fig. 1).

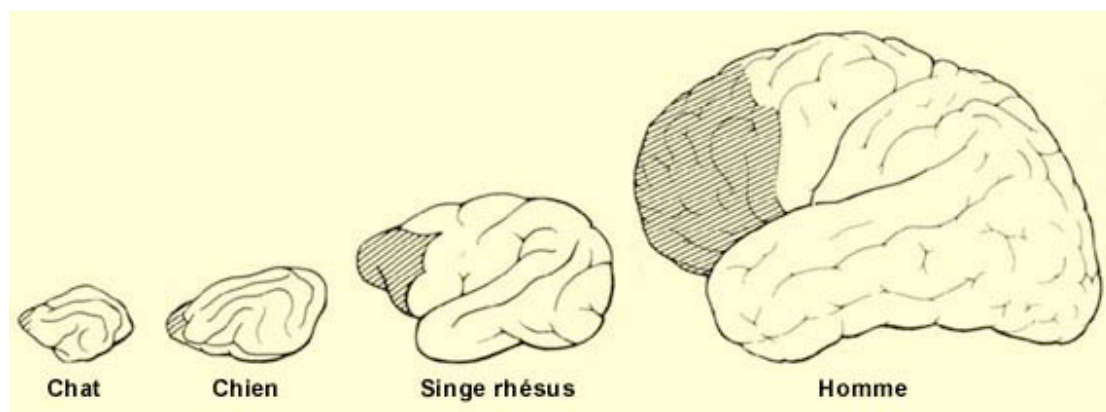


Figure 1. Tailles relatives des cerveaux de différentes espèces. Le CPF apparaît en grisé. D'après Fuster, 1997.

Le développement important du CPF par rapport aux autres régions corticales chez l'humain serait principalement dû à une augmentation de la quantité de matière blanche, la quantité relative de matière grise restant semblable à celle du singe (Schoenemann et al., 2005 ; Semendeferi et al., 2002). Les capacités cognitives propres à l'être humain résulteraient ainsi moins de la quantité de cellules nerveuses présentes dans le CPF que de la quantité des connexions établies par celui-ci. Comme nous le décrirons plus bas, le CPF est en effet fortement interconnecté avec de nombreuses régions cérébrales. En son sein même, l'évolution n'a pas été homogène dans le temps : particulièrement, sa partie latérale s'est développée plus tardivement et plus largement que les autres régions (Fuster, 2002b).

L'ontogénèse du CPF semble connaître les mêmes stades que sa phylogénèse : il se développe très tardivement chez l'humain, avec également une dynamique différente entre la

matière blanche et la matière grise (Fuster, 2002b). Après la naissance, le volume de matière grise préfrontale augmente pour atteindre un pic durant l'enfance (entre 4 et 12 ans), puis diminue lentement avec l'âge (Pfefferbaum et al., 1994 ; Giedd et al., 1999). Le volume de matière blanche préfrontale, lui, augmente de la naissance jusqu'à l'âge adulte (Sowell et al., 2001 ; Toga et al., 2006). L'augmentation de la quantité de matière grise préfrontale est accompagnée d'une forte réduction de la densité synaptique (Huttenlocher, 1979), qui serait l'expression de la formation de réseaux cognitifs par un principe de spécialisation sélective (Edelman, 1987). Cette spécialisation serait suivie d'une augmentation des connexions distantes entre le CPF et les autres régions cérébrales : le CPF jouerait ainsi un rôle plus important et plus spécifique à mesure de la croissance. Le développement du CPF chez l'enfant est corrélé avec son développement cognitif, et le déploiement progressif de l'attention, du langage et de la créativité (Fuster, 2002b ; Diamond and Doar, 1989). La partie latérale du CPF est la plus lente à atteindre la maturité, vers l'adolescence (Huttenlocher and Dabholkar, 1997 ; Yurgelun-Todd, 2007)(Fig. 2).

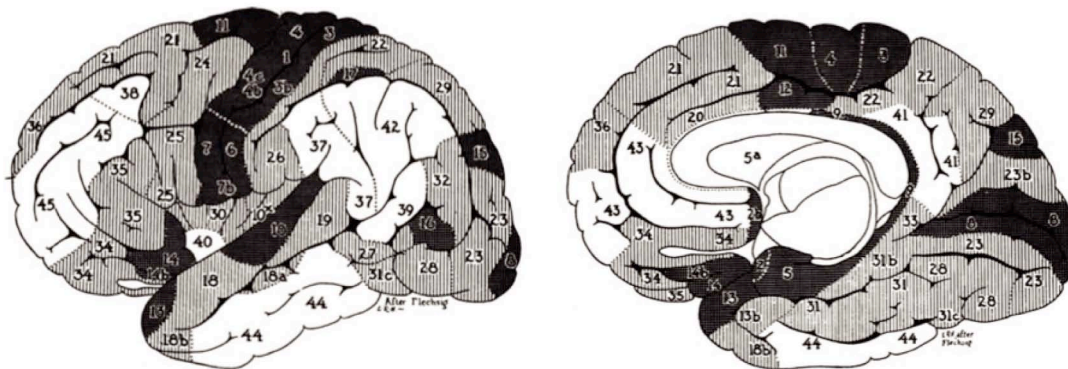


Figure 2. Carte ontogénique du cortex d'après Flechsig (1901, 1920). La numérotation des aires indique leur ordre de myélinisation, et une teinte plus claire indique une myélinisation plus tardive.

I.2 Cytoarchitecture et connectivité

L'étude cytoarchitectonique du CPF révèle une grande hétérogénéité. De nombreuses cartes cytoarchitectoniques du cerveau humain ont été proposées, dont la plus connue est celle de Brodmann (Brodmann, 1909). Sa nomenclature est toujours utilisée, et des études ultérieures ont permis de l'actualiser (Pandya and Yeterian, 1996) (Fig. 3).

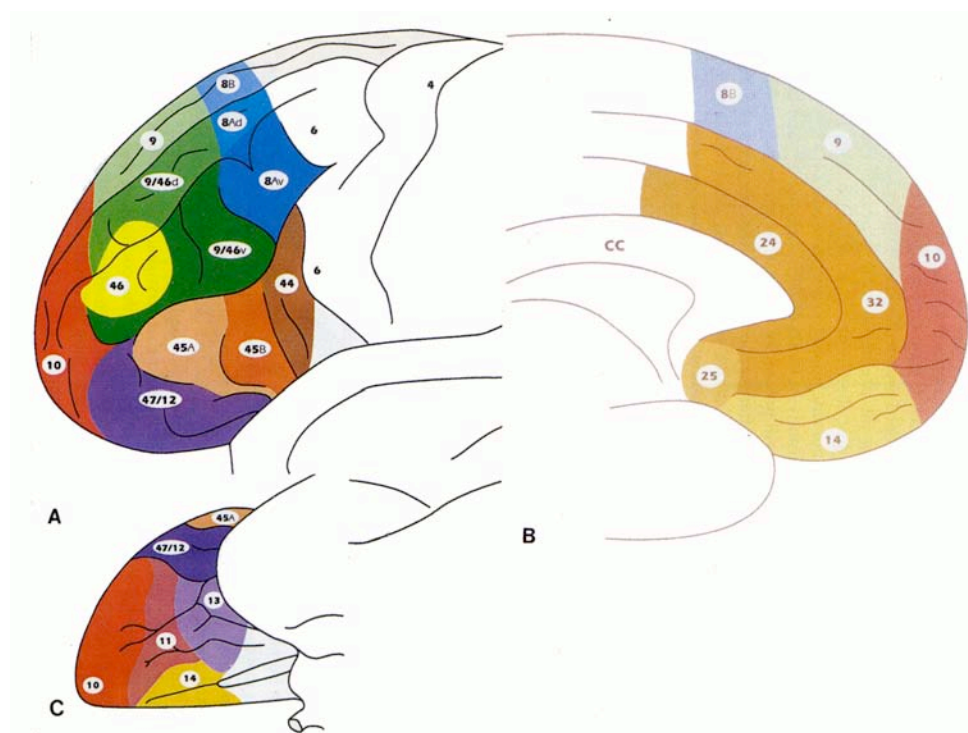


Figure 3. Carte cytoarchitectonique du CPF établie par Petrides et Pandya, 1995.

Chez le singe comme chez l'humain, le CPF se distingue des régions motrices et prémotrices par une couche granulaire interne plus développée (IV), surtout dans les régions latérales (Barbas and Pandya, 1989 ; Dombrowski et al., 2001). Cependant, la région du CPF humain située dans l'opercule frontal juste en avant des régions prémotrices (i.e., l'aire de Broca, impliquée dans la production du langage) présente une apparence dysgranulaire, et contient en effet une couche IV peu développée (Pandya and Yeterian, 1996) lui conférant un caractère de transition entre les régions prémotrices et les régions préfrontales plus antérieures. Un des principaux critères utilisé pour la caractérisation architectonique est la différenciation laminaire. Elle est caractérisée par deux gradients architectoniques : paleo-cortical et archi-cortical, progressant de régions constituées d'un allocortex primitif (faible densité neuronale, couches corticales peu différenciées, pas de bande granulaire) vers des régions isocorticales (forte densité neuronale, six couches corticales bien différenciées, bande granulaire). Ces gradients partent respectivement des régions ventrales et médiales (paralimbiques) pour aboutir tous deux au niveau du CPF latéral (hétéromodal) (Mesulam, 2002) (Fig. 4).

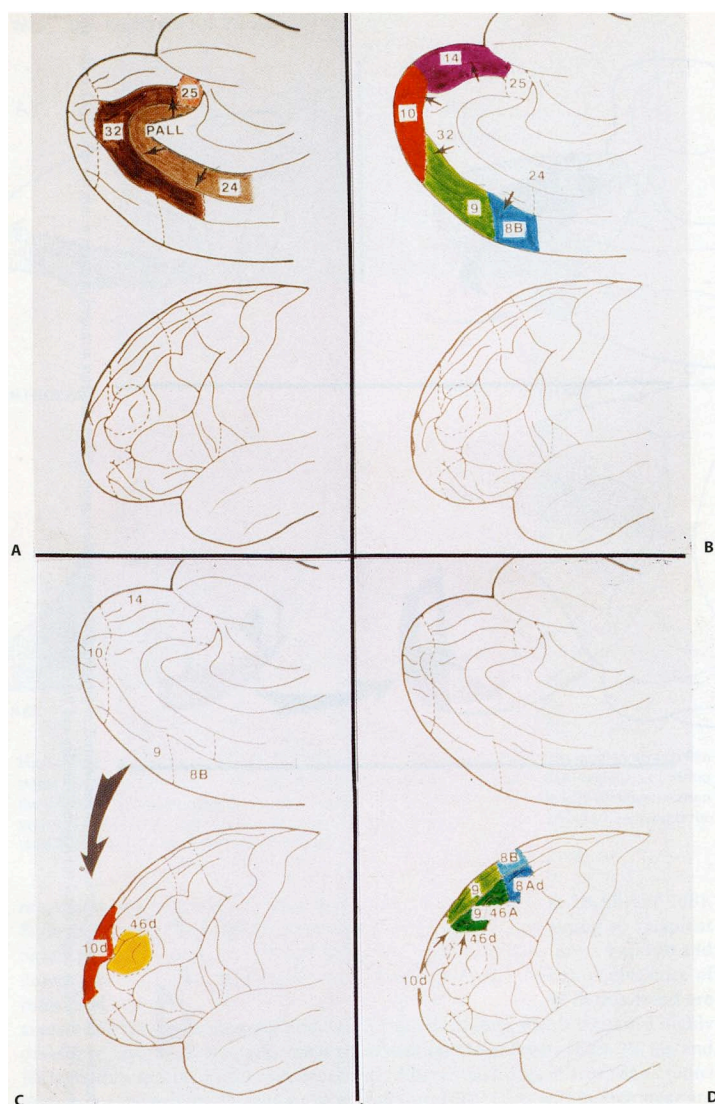
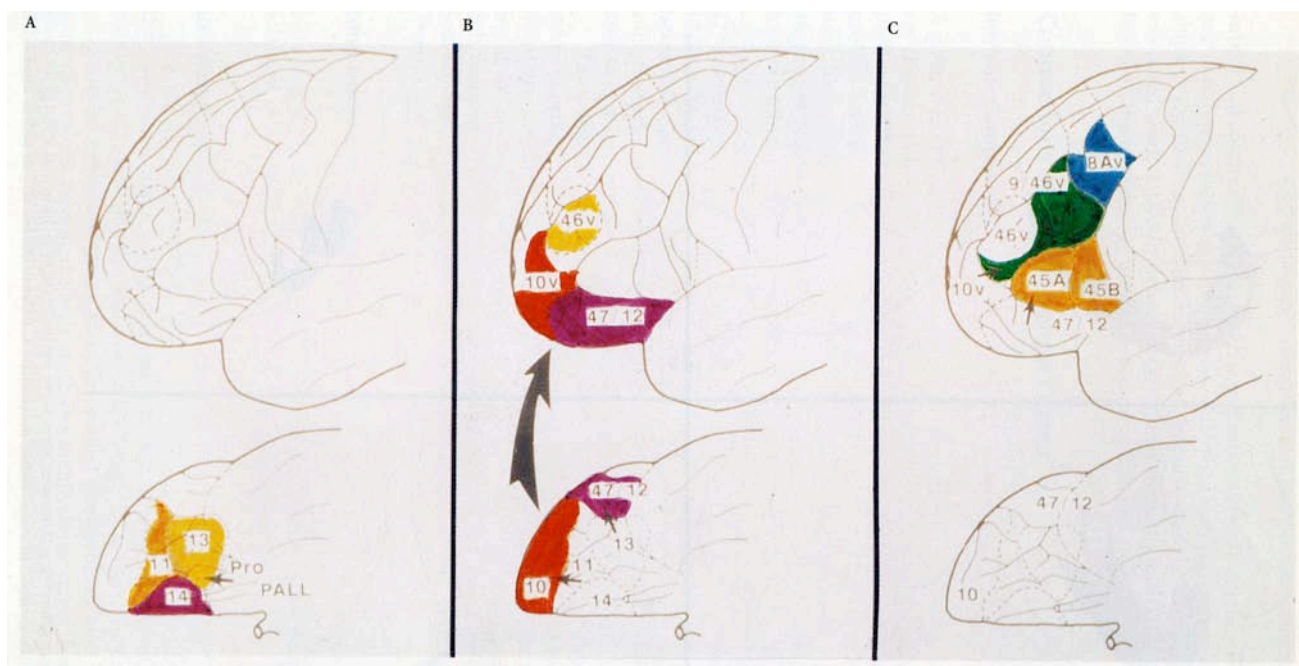


Figure 4. (haut) Gradient architectonique paléocortical montrant en couleurs (A) les régions les moins différenciées (allocortex), (B) les régions moyennement différenciées et (C) les régions les plus différenciées (isocortex).

(gauche) Gradient architectonique archicortical montrant en couleurs, de (A) à (D), la progression de différenciation laminaire, de (A) les régions les moins différenciées (allocortex) à (D) les régions les plus différenciées (isocortex). D'après Pandya and Yeterian, 1996.

La connectivité du CPF est extrêmement riche. Ses différentes régions sont fortement interconnectées, avec une prédominance des connexions entre régions au sein d'un même gradient de

différenciation laminaire. Les régions postérieures du CPF sont également très connectées avec les régions prémotrices. Le CPF possède de nombreuses connexions avec le cortex pariétal postérieur (i.e., régions associatives visuelles et auditives), ainsi qu'avec les régions du système limbique. Cette connectivité étendue et réciproque entre CPF et régions associatives postérieures suggère qu'il opère sur des informations provenant de toutes les modalités sensorielles. Le CPF ayant ainsi un accès privilégié à toutes les perceptions, internes et externes, il peut être considéré comme « la principale structure capable de synthétiser les mondes sensoriels intérieur et extérieur » (Nauta, 1971).

Enfin, le CPF est connecté avec de nombreuses structures sous-corticales, par des boucles cortico-striato-thalamo-corticales. Le noyau médio-dorsal du thalamus se projette spécifiquement sur le CPF (Fuster, 1997) : les régions hétéromodales sont connectées avec sa partie parvocellulaire, alors que les régions paralimbiques son connectées avec sa partie magnocellulaire (Mesulam, 2002). Toutes les régions préfrontales reçoivent en outre des inputs monoaminergiques et cholinergiques. Il existe plusieurs voies cortico-sous-corticales, chacune connectant une région du CPF avec des sous-régions spécifiques du striatum, du pallidum et du thalamus medio-dorsal (Alexander et al., 1986). On distingue la voie *préfrontale latérale*, la voie *orbitofrontale latérale* et la voie *frontale médiale* (Cummings, 1995 ; Carmichael and Price, 1996). Le dysfonctionnement de chacun de ces circuits produit un effet spécifique sur le comportement, suggérant que les régions médiale, orbitale et latérale du CPF sous-tendent des fonctions différentes.

1.3 Physiologie du CPF

Ce chapitre présente les principales fonctions qui impliquent le CPF, montrant que certaines fonctions semblent générales à toutes les zones du CPF alors que d'autres engagent plus spécifiquement certaines régions. Vous trouverez ici un aperçu des recherches visant à caractériser les fonctions du CPF, présenté selon un ordre essentiellement chronologique. Nous commencerons par les études de patients ayant subi des lésions focales au niveau du CPF, causées par accident ou par maladie (tumeurs, accidents vasculaires, dégénérescences, etc.). Ces résultats sont complétés par des études de lésions chez le singe. Malgré l'hétérogénéité des lésions chez les patients et la difficulté pour les chercheurs d'évaluer les fonctions altérées à partir des seules mesures comportementales, les études lésionnelles mettent en évidence les fonctions qui requièrent l'intégrité de la zone lésée. Avec les études

de lésions chez l'humain sont brièvement présentés les principaux outils neuropsychologiques d'évaluation des déficits des patients. Enfin, et plus récemment, les études d'imagerie chez l'humain ont permis de caractériser les réseaux cérébraux engagés dans différentes tâches, que les régions qui y participent soient ou pas essentielles à la bonne performance des sujets, et d'étudier leurs dynamiques d'activation.

Ce chapitre se veut une sorte de préambule à la présentation des principales théories du CPF et vise ainsi à décrire le plus simplement possible les effets des lésions de celui-ci sur le comportement humain et animal. C'est sur la base de ces observations cliniques, complétées par les plus récentes études d'imagerie fonctionnelle, qu'ont été développés les modèles théoriques présentés dans le chapitre suivant. Bien sûr, les paradigmes de neuropsychologie adressant les fonctions préfrontales ont généralement été développés dans le cadre d'une théorie particulière, introduisant un biais certain dans la neutralité des observations cliniques. Cependant, l'ordre observation -> théorie nous paraît le plus pertinent, car les théories proposées sont évaluées selon leur capacité à expliquer les différentes observations expérimentales.

1.3.1 Lésions du CPF chez l'humain.

Les lésions cérébrales au niveau des aires sensorielles, postérieures associatives ou motrices induisent des déficits aisément caractérisables (déficit sensoriel, troubles de la mémoire, négligence, troubles moteurs, ...). Au contraire, les lésions du CPF peuvent induire des déficits plus subtils, et plus difficiles à mettre en évidence par des tests standardisés. Les déficits liés aux lésions préfrontales sont nombreux. Ils sont influencés par la localisation et l'étendue de la lésion, ainsi que par l'âge du patient voire sa personnalité antérieure (Mesulam, 2002). Dans la description qui suit, nous classons les principaux déficits en plusieurs grandes catégories, partiellement inspirées de celles qui sont établies par Joaquin Fuster (Fuster, 1997). Nous ne visons pas ici à associer à chaque catégorie une fonction préfrontale particulière : ce classement nous semble simplement faciliter la description des troubles préfrontaux d'un point de vue neuropsychologique. Il existe d'ailleurs de nombreux liens entre les différents déficits décrits ci-dessous, et les patients présentent en général un tableau morbide complexe associant ces symptômes.

Les *troubles de la motilité*, c'est-à-dire de l'aptitude à effectuer des mouvements spontanés ou réactionnels, peuvent se manifester par de l'hyperkinésie, souvent associée à de l'hyperréactivité, ou bien, au contraire, par une apathie et un manque d'initiative.

Les *troubles du traitement émotionnel* sont plutôt induits par des lésions au niveau du CPF médial et/ou orbital. Malgré une connaissance et une mémoire intactes, certains patients semblent ne pas apprendre de leurs expériences, et prennent des décisions impulsives et souvent inappropriées (Mesulam, 2002). Ils sont très sensibles aux récompenses immédiates et très peu sensibles aux punitions ou aux conséquences de leurs actes, si bien que leur comportement, guidé par des perspectives immédiates, est souvent très risqué (les auteurs décrivent cela comme une « myopie du futur ») (Bechara et al., 2000 ; Rogers et al., 1999). D'autres patients, présentant également des lésions préfrontales médiales et/ou orbitales, montrent plutôt une « *apathie émotionnelle* » (Levy and Dubois, 2006): ils mettent beaucoup de temps à réaliser des actions simples, et se révèlent incapables de prendre une décision lorsque plusieurs possibilités s'offrent à eux (même pour des choix routiniers, tels que choisir ses vêtements chaque matin) (Eslinger and Damasio, 1985). Ces deux types de déficits, désinhibition et apathie émotionnelle, sont aux antipodes l'un de l'autre et sont pourtant induits par des lésions dans les mêmes régions préfrontales orbitales et/ou médiales. En réalité, tous deux correspondent à un trouble du traitement émotionnel qui sous-tend la prise de décision : chez ces patients, l'impact des émotions sur les comportements, permettant l'évaluation des conséquences de ses actions, est très affaibli (Fellows and Farah, 2003 ; Williams et al., 2004) ; ils sont ainsi incapables de prédire l'issue positive ou négative des situations qu'ils rencontrent ou de leurs actions (Levy and Dubois, 2006 ; Hornak et al., 2004). Ces patients rencontrent également de grosses difficultés d'adaptation sociale.

Les *troubles de l'inhibition du comportement* sont courants chez les patients préfrontaux. Ils peuvent être liés à la distractibilité, chez certains patients qui ne peuvent s'empêcher d'abandonner la tâche en cours pour saisir et manipuler chaque objet qu'ils aperçoivent, même lorsque le contexte rend ce comportement inapproprié (comme cette patiente qui, au cours d'une consultation, n'a pu s'empêcher, voyant un abaisse-langue, d'examiner les amygdales de son médecin) (Lhermitte, 1986). Le comportement de ces patients est « assujéti au stimulus », c'est-à-dire guidé par les événements immédiats et les éléments présents qui déclenchent, quel que soit le contexte, des comportements automatiques qui ne sont pertinents que dans certaines situations. Une forme peu sévère de ce « syndrome de dépendance environnementale » (Lhermitte, 1986) est observée chez la plupart des patients préfrontaux, dont les comportements sont ancrés dans le présent, et dictés par leur

environnement immédiat (souvent, par leurs proches). Cependant, lors de journées routinières où chaque action mène à la suivante dans une séquence stéréotypée, ce déficit n'apparaît pas ; des réactions étranges ne sont provoquées que lorsque les patients sont confrontés à des situations nouvelles, ce dont leurs proches prennent généralement garde à les préserver. Ces patients mènent ainsi une vie quasi normale, bien que plus ordinaire qu'auparavant et contrainte par la routine. Plusieurs tests ont été développés pour quantifier les troubles de l'inhibition du comportement chez les patients. Le test de « Go / No Go » mesure les capacités d'inhibition au niveau des mouvements effectués en réponse à un stimulus. Dans ce test, des stimuli sont présentés successivement, un à un, aux patients, qui doivent effectuer une action en réponse à certains stimuli (« go » stimuli) mais ne pas répondre aux autres (« no go » stimuli). Bien qu'ils comprennent parfaitement la règle du test, les patients préfrontaux ont des difficultés à inhiber leur réponse aux stimuli « no go » (Drewe, 1975). Le test de Stroop (Stroop, 1935) mesure les capacités d'inhibition en condition de forte interférence entre deux réponses induites par le même stimulus. Dans ce test, les stimuli sont des mots colorés, les mots pouvant eux-mêmes désigner une couleur (par ex., le mot « rouge » écrit avec de l'encre verte). La tâche des sujets est de nommer la couleur de l'encre de chaque stimulus, en inhibant la réponse bien plus automatique correspondant à la lecture du mot. Les patients ayant des lésions au niveau du CPF médian supérieur font plus d'erreurs que les sujets contrôles à cette tâche, donnant la réponse la plus automatique correspondant à la lecture du mot plutôt que la réponse requise par l'instruction (Stuss et al., 2001). On retrouve ainsi dans la performance de ces patients frontaux au test de Stroop cette difficulté de contrôler l'interférence causée par une réponse stéréotypée (lire le mot) pour sélectionner une réponse appropriée au contexte mais moins évidente (nommer la couleur de l'encre). On observe également chez les patients préfrontaux un comportement de persévération, qui se caractérise par une difficulté à s'adapter à de nouvelles règles, et une propension à reproduire des comportements de manière stéréotypée, même s'ils ne sont plus adaptés. Alors que les patients sont conscients du changement de règle, il leur est difficile d'inhiber les comportements liés aux représentations auparavant pertinentes. Un comportement de persévération est également observé chez les jeunes enfants, qui ont un CPF immature (Diamond and Goldman-Rakic, 1989). Pour évaluer le degré de persévération lors d'un changement de règle, Grant et Berg (Grant and Berg, 1948) ont développé le « Wisconsin Card Sorting Test » (WCST). Ce test consiste à présenter aux patients des cartes, sur chaque carte étant dessinés un ou plusieurs éléments comprenant en tout 3 dimensions (forme, couleur, quantité d'éléments). À chaque essai, une carte de référence est présentée aux

patients, ainsi que quatre cartes « test » ; les patients doivent désigner la carte « test » qui est semblable à la carte de référence pour la dimension pertinente (forme, couleur ou quantité d'éléments). Cette dimension pertinente est découverte par essai et erreur au cours des essais précédents, et change après un certain nombre d'essais corrects. Pour réussir ce test, il faut donc appliquer une règle, la maintenir au travers des essais quand le renforcement est positif mais également changer de règle lorsque le renforcement est négatif. Des comportements de persévération sont observés chez des patients présentant des lésions du CPF orbitofrontal (Stuss et al., 1982) ou latéral (Milner, 1963 ; Stuss et al., 2000). Ces derniers patients étaient capables de dire lorsque la règle qu'ils utilisaient n'était plus valide ; ils échouaient cependant à appliquer une autre règle. Les patients préfrontaux ont également une performance altérée lorsque la sélection de la tâche est guidée non par essai-erreur, mais directement par le contexte dans lequel chaque stimulus apparaît (protocoles de changement de tâche) (Mayr et al., 2006 ; Aron et al., 2004a). Ces patients ont une «négligence du but» : alors qu'ils comprennent correctement les nécessités de la tâche, ils échouent à les considérer pour sélectionner leurs actions (Duncan et al., 1996).

Les *troubles de l'attention* sont fréquents chez les patients préfrontaux, qui ont de grandes difficultés à maintenir leur concentration, qu'elle porte sur un élément de l'environnement, sur leurs actions ou sur leurs pensées. Ces troubles attentionnels sont souvent associés à l'apathie ou à la distractibilité. Ils ont été caractérisés expérimentalement par l'analyse des mouvements oculaires dans des tâches de recherche visuelle : les patients préfrontaux échouent à remarquer les aspects pertinents de leur environnement, ou bien à en supprimer les aspects non pertinents (Luria, 1980 ; Fuster, 1997). Les représentations les plus vulnérables sont celles qui doivent être maintenues à travers le temps sans renforcement extérieur : le maintien actif d'un objectif ou d'une tâche est difficile pour les patients et très sensible à l'interférence causée par les événements extérieurs (Luria, 1980 ; Bechara et al., 1998). Ce *déficit de la mémoire à court terme* n'est pas lié à un déficit dans la formation ou le stockage des informations, mais bien à un déficit attentionnel : les patients préfrontaux ont un empan mnésique (« memory span », le nombre d'éléments que l'on peut restituer immédiatement après les avoir entendus) spatial et verbal comparable aux sujets contrôles (Canavan et al., 1989; Greenlee et al., 1997; Miotto et al., 1996; Owen et al., 1990). Ils ne montrent un déficit que dans certaines tâches demandant une décision après un délai (Milner, 1964), surtout lorsque des distracteurs sont présentés durant ce délai (D'Esposito and Postle, 1999). En quelque sorte, les patients « oublient de se souvenir » (Hécaen and Albert, 1978 ;

Fuster, 1997). Ce déficit du maintien en mémoire à court terme est indépendant de la modalité sensorielle des stimuli (Lewinsohn et al., 1972).

Les *troubles de l'organisation temporelle de l'action* peuvent être observés à différentes échelles et dans différents domaines. Tout d'abord, les patients préfrontaux ont des difficultés à discriminer la durée d'intervalles de temps (Nichelli et al., 1995). Le déficit de l'organisation temporelle peut également toucher le langage : des lésions de l'aire de Broca (BA44 gauche) induisent l'aphasie (difficulté à articuler le langage de façon fluide et continue) (Broca, 1861), et des lésions dans des régions justes antérieures à l'aire de Broca (dans le CPF granulaire, gauche ou droit) entraînent des troubles du langage plus subtils (diminution du discours spontané, réduction de la longueur et de la complexité des phrases, sans difficulté d'articulation des mots) (Luria, 1970). Certains patients ayant des lésions du CPF latéral ont des déficits plus spécifiques dans l'organisation des buts (planification), une aptitude de haut niveau qui ne s'acquiert chez l'humain que tardivement au cours du développement. La planification n'est pas adressée par les tests d'intelligence classiques qui testent l'intelligence « cristallisée » liée aux connaissances, mais plutôt par les tests d'intelligence « fluide » liée à la capacité de trouver des solutions nouvelles à des problèmes nouveaux (Duncan et al., 1995). Pour quantifier le déficit de planification chez ces patients, Tim Shallice a proposé le paradigme de la « Tour de Londres », un jeu inspiré de la tour de Hanoi et qui comporte plusieurs niveaux de difficulté. En voici la description par Fabienne Cazalis : « Le jeu est constitué de trois billes (rouge, verte et bleue) enfilées sur trois tiges de tailles inégales (la première tige ne peut porter qu'une bille, la seconde peut en porter deux, la troisième peut en porter trois). Les billes sont dans une position de départ définie. La tâche consiste à les changer de place de façon à ce qu'elles constituent une configuration pré-établie, présentée sur une carte. Les règles de manipulation des billes sont simples : "ne prendre qu'une bille à la fois" et "toute bille enlevée doit être réenfilée sur une tige" (Cazalis, 2002). La consigne est d'effectuer le moins de mouvements possible, sachant que, pour chaque problème, la difficulté est définie par le nombre minimum de mouvements nécessaires pour le résoudre. » Les participants doivent ainsi établir au début de chaque essai la séquence de mouvements qui permettra d'atteindre la configuration demandée. La demande de cette tâche en planification varie ainsi entre les essais et au sein de chaque essai avec le nombre de mouvements nécessaires pour atteindre cette configuration. Tim Shallice a montré que les patients ayant des lésions impliquant le CPF antérieur gauche ont un taux de réussite plus faible que les sujets normaux et les patients ayant des lésions du CPF n'impliquant pas la région antérieure gauche. Cette tâche de la Tour de Londres nécessite certes de la

planification, mais les mouvements possibles sont connus et en nombre limité. Or, établir et ajuster un plan d'action en terrain changeant et incertain nécessite de la stratégie. « Alors que l'idée du plan est l'œuvre d'un raisonnement linéaire qui privilégie la relation objectifs - contraintes ; le raisonnement stratégique est de nature complexe, il renverse les données du problème : ce sont les ressources qui seront déterminantes, et non pas les objectifs. C'est en fonction de ces ressources qu'il faut sinon déterminer, du moins ajuster les objectifs » (source Wikipedia). Dans l'armée comme dans la vie quotidienne, de nombreuses activités nécessitent de développer une stratégie. Par exemple, préparer un repas savoureux et innovant nécessite de lister les sous-buts à atteindre et d'attribuer un ordre de priorité à chaque sous-but en fonction de sa relation aux autres, de son importance et de la durée estimée de sa complétion. Bien que ce soit une tâche que nous réalisons couramment, elle est loin d'être triviale : les erreurs stratégiques sont fréquentes, et d'ailleurs pleinement reconnues par le savoir-vivre qui recommande aux invités d'arriver chez leurs hôtes un « quart d'heure de politesse » après l'heure dite (Le savoir-vivre d'aujourd'hui, 2003). Pour évaluer les capacités de stratégie en situation écologique, Paul Burgess et Tim Shallice (Shallice and Burgess, 1991) ont créé deux autres protocoles. Le « multiple errand test » est justement fondé sur une situation quotidienne : les participants reçoivent une somme d'argent et une feuille d'instructions leur demandant de réaliser différentes courses (acheter des produits, collecter des informations) dans les boutiques proposées. Le « test des six éléments » est plus contrôlé et permet une évaluation plus aisée des performances. Dans ce test, les participants doivent effectuer en un temps donné trois tâches simples, chacune prenant quelques minutes et comprenant une première partie suivie d'une deuxième partie. Les points critiques sont que les participants ne peuvent terminer les trois tâches dans le temps imparti, sont plus récompensés pour réaliser la première partie de chaque tâche que la seconde et ne sont pas autorisés à effectuer la seconde partie d'une tâche donnée juste après en avoir fait la première partie. Ils doivent donc changer de tâche après chaque partie, en privilégiant la première partie de chaque tâche et en mémorisant ce qu'ils ont déjà réalisé. Les patients préfrontaux testés dans cette étude montraient une bonne performance aux tests classiques de neuropsychologie (incluant le test WAIS de QI) ainsi qu'au test de la Tour de Londres. Cependant, ces patients firent de nombreuses erreurs au « multiple errand test » : non-respect des règles, oubli de certaines commissions, non-respect des conventions sociales. De même, en réalisant le « test des six éléments », les patients avaient tendance à s'engager dans moins de tâches que les sujets contrôles et échouaient à changer de tâche après avoir réalisé la première partie d'une tâche.

Les *troubles de la mémoire à long terme* sont généralement liés à des lésions au niveau du lobe temporal médian (amnésie). On n'observe pas d'amnésie chez les patients ayant des lésions préfrontales, mais leur performance aux tests de mémoire à long terme est néanmoins altérée : bien qu'ils soient normalement performants aux tests de reconnaissance des items mémorisés, ils le sont beaucoup moins aux tests de rappel libre (Janowski et al., 1989). Ces patients n'auraient ainsi pas de déficit du stockage des informations mais un déficit du rappel (D'Esposito and Postle, 1999), fonction qui est susceptible d'impliquer la manipulation des informations en mémoire. Les patients présentant des lésions du CPF latéral et/ou médial supérieur ont également une performance altérée aux tests de fluence verbale (Stuss et al., 1998).

Des *troubles de l'apprentissage* sont également rencontrés par les patients préfrontaux, qui montrent un déficit dans l'apprentissage d'associations arbitraires entre des stimuli et des actions (Petrides, 1985) et également dans l'apprentissage d'associations entre différents stimuli (Petrides, 1990). Ce déficit persiste lorsque les associations sont apprises non par essai-erreur mais de manière guidée par l'expérimentateur (Petrides, 1997).

Des lésions du CPF ne touchent ainsi pas les fonctions « basiques » du cerveau (perception, motricité, mémoire, comportements automatiques) mais induisent des troubles plus ou moins sévères dans la sélection des comportements orientés vers un but, qu'on appelle les « fonctions exécutives ». Il semble que les patients préfrontaux ont tendance à fonctionner selon un « mode par défaut », produisant des réponses stéréotypées aux stimulations de leur environnement, et sans intégration temporelle, privilégiant les objectifs immédiats et perdant de vue les objectifs à plus long terme. Lors d'une journée « habituelle » au cours de laquelle les événements s'enchaînent sans surprise, de nombreux patients préfrontaux n'ont pas de difficulté à se comporter de façon appropriée pourvu que leur environnement leur fournisse des informations solidement associées à des comportements stéréotypés et qu'ils n'aient à prendre aucune nouvelle décision. Le CPF est ainsi crucial à la sélection des comportements en situation non-routinière et d'apprentissage.

Les lésions étudiées présentent une grande variabilité de localisation et d'étendue, et les résultats des différentes études ne concordent pas toujours quant aux zones du CPF nécessaires à la bonne performance dans certaines tâches (Rogers et al., 1999). Ceci peut être dû en partie à l'extraordinaire plasticité du tissu cérébral, qui est capable après lésion de rétablir des connexions permettant une certaine récupération fonctionnelle par

« déplacement » de la fonction touchée vers les tissus sains environnants (qui jouxtent en général la zone lésée, ou bien contralatéraux à la zone lésée). Cette réorganisation des fonctions du tissu préservé est dépendante de la topologie et de la dynamique lésionnelles, qui sont très variables entre les patients. Il est donc difficile d'après ces seules données d'établir une dissociation fonctionnelle claire entre les différentes parties du CPF. Les interactions fonctionnelles entre les différentes régions au sein du CPF suggèrent par ailleurs qu'il existe une certaine interdépendance entre les fonctions qu'elles sous-tendent ; il est ainsi très probable qu'une lésion au niveau d'une région affecte l'activité des neurones dans les autres régions préfrontales. Il semble également que certains déficits soient associés à de larges lésions touchant plusieurs zones du CPF plutôt qu'à la lésion d'une région spécifique (Manes et al., 2002). Il se dégage cependant de ces études que les lésions des régions paralimbiques (CPF médial et orbital) et hétéromodales (CPF latéral) induisent des déficits différents. En effet, les patients ayant des lésions au niveau des régions paralimbiques ont plutôt des troubles du traitement émotionnel sous-jacent la prise de décision (Fellows and Farah, 2003) alors que les patients ayant des lésions au niveau des régions hétéromodales ont plutôt des troubles de l'attention et de la planification (Bechara et al., 1998 ; Mesulam, 2002).

1.3.2 Apports des autres techniques d'investigation

Le CPF est extensivement étudié, chez l'humain et chez l'animal, au moyen de nombreuses techniques : lésions chez l'animal, enregistrement cellulaire, imagerie fonctionnelle, TMS. Chacune de ces techniques a ses propres caractéristiques en termes de résolution spatiale, de résolution temporelle et de quantité de tissu étudiée. Avec les études de lésions cérébrales chez le singe, les chercheurs ont pu contrôler le locus et l'étendue des lésions, ce qui a permis de mieux cerner les fonctions respectives des différentes zones du CPF. Les études sur des cerveaux non lésés évitent le biais dû à la plasticité cérébrale qui se met en place après lésion, cependant elles ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet, mais un seul lien de corrélation entre l'activité mesurée et la fonction implémentée. Parmi elles, les enregistrements cellulaires chez le singe fournissent une information beaucoup plus précise que les études de lésions au niveau de la localisation des activités, et donnent également accès aux dynamiques temporelles des activités neuronales. Alliant lésion et enregistrement, le refroidissement du tissu cérébral, qui supprime sélectivement et de manière réversible l'activité dans la zone atteinte, permet d'évaluer non seulement les effets comportementaux

de l'intervention mais aussi ses effets sur l'activité d'autres zones du cerveau. Les aptitudes du singe sont toutefois extrêmement limitées par rapport à celles de l'humain et, bien qu'il ait une organisation corticale proche de la nôtre (notamment cytoarchitectonique), les CPF du singe et de l'humain ne sont comparables que jusqu'à un certain point. Chez l'humain, l'électroencéphalographie (EEG) donne accès aux dynamiques temporelles d'activité à l'échelle de grandes assemblées neuronales (ondes) avec une résolution spatiale cependant très limitée. L'imagerie fonctionnelle est apparue dans les années 1990 avec d'abord la Tomographie par Emission de Positons (TEP) puis l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces deux techniques fournissent une mesure indirecte de l'activité neuronale locale (le débit sanguin régional pour la TEP, et le taux d'oxygénation du sang pour l'IRMf, très corrélé au débit sanguin régional) avec une résolution temporelle de l'ordre de quelques secondes au mieux, et une résolution spatiale de l'ordre de quelques millimètres. Elles ont cependant ouvert une grande fenêtre sur l'étude du fonctionnement cérébral en enregistrant simultanément un signal en chaque endroit du cerveau. Ceci a permis de caractériser les réseaux, souvent constitués de régions distantes, qui participent aux tâches étudiées. La magnétoencéphalographie (MEG) est apparue plus récemment : elle allie la résolution temporelle de l'électroencéphalographie et une résolution spatiale proche de celle de l'IRMf, et semble fort prometteuse pour l'étude des fonctions préfrontales. Enfin, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) permet d'inhiber localement et transitoirement l'activité corticale et d'en mesurer les effets comportementaux. Grâce à la TMS, on peut ainsi caractériser non seulement quelles sont les régions nécessaires à la performance mais également à quel moment leur activité est critique. La TMS ne peut cependant agir qu'au niveau des régions qui sont situées près du scalp, c'est-à-dire, au niveau du CPF, ni sur les régions orbitales ni sur les régions cingulaires.

Globalement, toutes ces méthodes ont plutôt confirmé les résultats issus des études chez les patients préfrontaux et y ont apporté de nombreuses précisions concernant les localisations et les dynamiques temporelles des activités.

L'implication de la partie orbitale du CPF dans le traitement émotionnel sous-jacent la prise de décision a été montrée chez le singe (Iversen and Mishkin, 1970 ; Dias et al., 1996 ; Roesch and Olson, 2004) et vérifiée par l'imagerie fonctionnelle chez l'humain (Coricelli et al., 2005 ; O'Doherty, 2004).

Des lésions de la partie latérale du CPF chez le singe induisent un déficit de la mémoire à court terme (Jacobsen, 1936) et de la résolution de problèmes séquentiels (Jacobsen et al., 1935). Chez l'homme, le CPF latéral est activé lors de l'inhibition d'une action (go/no go) ou

d'une règle (WCST) (Konishi et al., 1999 ; Konishi et al., 1998) et, plus généralement, lors de la sélection d'une réponse en condition d'interférence (D'Esposito et al., 1999 ; Derrfuss et al., 2005). Des études utilisant la TMS ont montré que l'inhibition du CPF latéral altère la sélection d'une réponse en condition d'interférence (Rounis et al., 2006) et réduit le gain de performance lié à la préparation d'une tâche (Vallesi et al., 2007). L'activité dans le CPF dorsolatéral covarie avec le nombre d'items maintenus en mémoire à court terme (Cohen et al., 1997 ; Braver et al., 1997) et avec la complexité de la tâche de la Tour de Londres (Lazeron et al., 2000 ; van den Heuvel et al., 2003). Le CPF latéral joue un rôle dans la modulation par l'attention de l'activité des aires visuelles (Kastner et al., 1999) et dans la modulation des neurones postérieurs lors du rappel en mémoire à long terme (Tomita et al., 1999). Par une méta-analyse d'études en IRMf portant sur l'attention, la résolution de problèmes, le maintien et la manipulation d'information, la sélection des actions, John Duncan et Adrian Owen ont montré que le CPF latéral et la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (dACC) sont systématiquement impliqués dans l'exécution de toutes ces tâches (Duncan and Owen, 2000).

Le rôle de la zone médiale du CPF est encore débattu. Il semble qu'elle contienne plusieurs régions fonctionnellement distinctes. Nous utilisons ici le terme CPF médian pour désigner l'ensemble du cortex antérieur médian, comprenant le gyrus cingulaire. La partie antérieure du CPF médian (CPFam) serait liée au CPF orbital et au traitement émotionnel (Knutson et al., 2005) alors que la partie supérieure du CPF médian (CPFdm) serait liée au CPF latéral et au traitement cognitif (Bush et al., 2000). Il a cependant été montré que cette même région dorsale est impliquée dans la sélection des actions en fonction des récompenses (Williams et al., 2004 ; Shima and Tanji, 1998). Une étude récente de Marsh a montré que l'activité du CPFam est corrélée avec le niveau de récompense attendu, alors que l'activité du CPFdm est corrélée avec le nombre d'options de décision (Marsh et al., 2007). Le dmPFC, chez le singe, est nécessaire à l'exécution de mouvements auto-initiés (Thaler et al., 1995) et contient des neurones activés lors de l'apprentissage de séquences de mouvements par un feedback informatif, qu'il soit positif ou négatif (Procyk et al., 2007). Le CPF médian est également nécessaire à la prise en compte de l'historique du renforcement pour sélectionner les actions (Kennerley et al., 2006 ; Amiez et al., 2006). Il a également été suggéré que le CPFdm joue un rôle dans la prédiction des erreurs (Brown and Braver, 2005). Le CPF médian semble ainsi être une région composite, jouant un rôle important la sélection des comportements en fonction du renforcement associé à chaque option (Rushworth et al., 2007).

1.3.3 CPF orbital, médial et latéral : des rôles distincts dans la sélection des comportements

Le CPF sous-tend ainsi la sélection des comportements en relation avec les besoins internes et avec l'environnement. La distinction anatomique entre les boucles fronto-pariétales engageant respectivement les régions orbitales, latérales et médiales du CPF semble ainsi correspondre à une dissociation fonctionnelle entre ces régions : le CPF orbital sous-tend le traitement émotionnel, le CPF médian sous-tend la motivation et le CPF latéral, auquel mon travail de thèse fut consacré, sous-tend la structure de l'action.

1.4 Interactions entre CPF latéral et régions postérieures

C'est dans les régions postérieures du cortex que se trouvent les principales aires sensorielles relatives à la vue (cortex visuel, lobe occipital), au toucher (cortex somatosensoriel, gyrus postcentral) et à l'ouïe (cortex auditif, gyrus de Heschl). Les aires corticales situées entre ces régions sensorielles, dans les lobes pariétal et temporal, constituent le cortex associatif postérieur, un ensemble de régions multimodales qui intègrent et représentent les informations perçues de l'environnement. Cette partie commence avec quelques exemples d'interactions fonctionnelles entre le CPF latéral et les régions postérieures puis décrit brièvement la physiologie des régions postérieures.

1.4.1 Interactions fonctionnelles entre CPF latéral et régions postérieures

Un exemple d'homologie fonctionnelle observée entre des régions préfrontales et postérieures concerne la production de saccades oculaires. Chez le singe comme chez l'humain, la préparation ou l'exécution d'une saccade est dépendante du "frontal eye field" (FEF), une région de la partie supérieure et postérieure du CPF proche des aires prémotrices. Il a été montré chez le singe puis chez l'humain que la préparation et l'exécution de saccades active également une région du cortex pariétal postérieur (CPP), le "parietal eye field" (PEF) (Andersen et al., 1992 ; Muri et al., 1996 ; Chafee and Goldman-Rakic, 1998). Ces deux régions sont anatomiquement connectées et sont fonctionnellement couplées dans le guidage des mouvements des yeux. Leurs rôles sont cependant distincts : le FEF est crucial pour la

production volontaire de saccades alors que le PEF est crucial pour la production de saccades “réflexes” induites par les éléments saillants du champ visuel (Curtis and D'Esposito, 2006).

- Co-activation des régions préfrontales et pariétales

En permettant l'enregistrement des signaux en chaque point du cerveau, la neuroimagerie s'est révélée un formidable outil pour détecter les régions dont l'activité est corrélée. La co-activation de régions préfrontales et pariétales a ainsi été observée en relation avec le maintien et la manipulation d'informations en mémoire à court terme (Cohen et al., 1997 ; Braver et al., 1997), l'attention spatiale (Culham et al., 2001b ; Vandenberghe et al., 2001) et non spatiale (Pollmann et al., 2000 ; Marois et al., 2000), le changement de tâche (Braver et al., 2003 ; Dreher et al., 2002a), la préparation d'une tâche (Brass and von Cramon, 2004a), ou la sélection d'une réponse en condition d'interférence (Bunge et al., 2002). Dans une étude en IRMf du maintien d'informations en situation d'interférence, Katsuyuki Sakai et ses collègues ont montré que les activités des régions du CPF supérieur (BA 8) et du CPP supérieur sont fortement corrélées pendant le délai de maintien et que cette corrélation est dépendante de l'activité du CPF latéral antérieur (BA46) (Sakai et al., 2002). La co-activation des régions du CPF et du CPP n'est pas réduite aux situations de forte demande cognitive présentes dans les tâches généralement difficiles que font les sujets. Enregistrant le signal d'IRMf lié à l'activité « spontanée » (c'est-à-dire, au repos), Michael Fox et ses collègues ont montré qu'il existe une forte corrélation entre les activités des régions frontales et pariétales. Plus précisément, ils ont identifié deux réseaux frontopariétaux distincts : un réseau qui comprend les parties dorsales du CPF et du CPP et un réseau qui comprend les parties ventrales du CPF et du CPP (Fox et al., 2006).

- Influences mutuelles entre les régions frontales et postérieures

Il est possible chez le singe de refroidir localement la surface du cortex, inhibant ainsi l'activité neuronale locale, tout en enregistrant l'activité neuronale d'une autre région à température physiologique. Joaquin Fuster a réalisé cette expérience pour étudier le couplage entre les régions du CPF latéral et du cortex inférotemporal (voie ventrale) lorsque les singes réalisaient une tâche de reconnaissance avec délai. Il a ainsi montré que pendant toutes les phases de la tâche le refroidissement bilatéral d'une des deux régions, préfrontale ou inférotemporale, avait pour effet d'altérer l'activité neuronale dans l'autre région et

d'augmenter le nombre d'erreurs de réponse commises par les singes (Fuster et al., 1985). Le CPF latéral et le cortex inférotemporal exercent donc des influences mutuelles et nécessaires à la bonne réalisation de la tâche. Peu après, dans le même laboratoire, Javier Quintana a montré que le refroidissement du CPP induisait une altération de l'activité neuronale du CPF latéral pendant la réalisation d'une tâche avec délai (Quintana et al., 1989). L'expérience croisée de refroidissement et d'enregistrement des régions du CPF et du CPP a été réalisée par Matthew Chafee et Patricia Goldman-Rakic qui ont montré, en utilisant une tâche oculomotrice avec délai, que le refroidissement d'une des régions altérait massivement l'activité enregistrée dans l'autre région (Chafee and Goldman-Rakic, 2000), révélant des influences réciproques excitatrices et inhibitrices entre les deux. Chez l'humain, Francisco Barcelo a montré que pour des patients ayant des lésions du CPF latéral l'activité au niveau des régions postérieures, mesurée lors d'une tâche de détection visuelle par potentiels évoqués, était altérée par rapport aux sujets contrôles (Barcelo et al., 2000).

- Dissociations fonctionnelles entre régions frontales et postérieures

Bien qu'il existe un couplage certain entre les régions du CPF et les régions postérieures, il semble que leurs activités sous-tendent des fonctions distinctes. Une étude en TEP du déplacement de l'attention visuospatiale suggère que, bien que le CPF latéral et le CPP soient co-activés, l'activité du CPP serait liée au déplacement de l'attention elle-même tandis que l'activité du CPF serait liée à la sélection d'une réponse motrice (Corbetta et al., 1993). D'autres études vont dans ce sens, suggérant que les régions frontales seraient plutôt impliquées dans la sélection des actions tandis que les régions postérieures seraient plutôt impliquées dans la sélection attentionnelle des éléments environnementaux pertinents (Miller et al., 1996 ; Bunge et al., 2002 ; Freedman et al., 2003 ; Curtis, 2006). Par une étude de potentiels évoqués, Marcel Brass a montré qu'au moment de la sélection d'un task-set (défini comme un ensemble d'associations entre stimuli et réponses) les dipôles frontaux montraient un effet plus précoce que les dipôles pariétaux, suggérant que la sélection d'un task-set était implémentée d'abord par les neurones du CPF (Brass et al., 2005). Dans une étude récente, Timothy Buschman et Earl Miller ont montré qu'en effet, les neurones du CPF étaient activés plus précocement que les neurones du CPP lorsqu'un singe orientait son attention d'après une caractéristique attendue (de façon « top-down »). En revanche, les neurones du CPP étaient activés plus précocement lorsque l'attention était guidée par les signaux perçus (de façon « bottom-up ») (Buschman and Miller, 2007).

I.4.2 Physiologie des régions pariétales et temporales

Les informations visuelles (la modalité dominante chez le primate), à partir des régions visuelles, sont traitées par deux voies distinctes : la voie ventrale qui va vers les régions temporales et la voie dorsale qui va vers les régions pariétales.

La voie ventrale est impliquée dans la reconnaissance des formes et des objets. Les patients ayant des lésions au niveau de la voie ventrale peuvent développer une agnosie visuelle, c'est-à-dire un déficit de la reconnaissance visuelle alors que la perception n'est pas elle-même altérée (Farah, 1992). Cela peut être plus ou moins sélectif à certaines catégories d'objets ; par exemple, la prosopagnosie concerne spécifiquement les visages, l'alexie les symboles graphiques (écriture). En effet, les régions occipito-temporales semblent organisées selon la catégorie des informations visuelles qu'elles traitent avec un gradient médio-latéral selon le champ visuel nécessaire à la reconnaissance. Le traitement des objets massifs nécessitant une vision périphérique (par exemple des maisons) engage les régions médiales et la reconnaissance des objets ayant des détails fins (faisant appel à la vision centrale) engage les régions plus latérales (Malach et al., 2002). On peut citer la « fusiform face area » qui permet la reconnaissance des visages (Kanwisher et al., 1997) (cependant la spécificité de cette région est controversée, voir Gauthier et al., 2000) ou encore la « visual word form area » qui permet la reconnaissance des symboles graphiques (Cohen et al., 2002). Des lésions spécifiques de ces régions induisent des déficits spécifiques de reconnaissance des objets (Kleinschmidt and Cohen, 2006).

La voie dorsale engage chez le singe le cortex pariétal postérieur (CPP) dont la fonction générale semble être la transformation de signaux visuels en signaux moteurs (la « vision pour l'action ») (Culham and Valyear, 2006). Le CPP correspond à la partie du cortex pariétal qui s'étend postérieurement au sillon postcentral, c'est-à-dire qui ne comprend pas les aires somatosensorielles. Le CPP est traversé par le sillon intrapariétal (IPS) qui, légèrement oblique au sillon interhémisphérique, va de la jonction pariéto-occipitale jusqu'au sillon postcentral (Fig. 5).

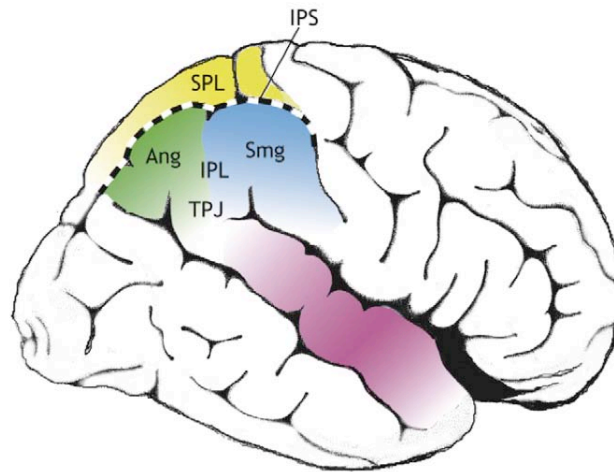


Figure 5. Cortex pariétal postérieur (CPP) et cortex temporal supérieur de l'humain. Le sillon intrapariétal (IPS) délimite le lobule pariétal supérieur (SPL) qui constitue la partie médiale du CPP, et le lobule pariétal inférieur (IPL) qui constitue la partie latérale du CPP. L'IPL comprend le gyrus angulaire (Ang), le gyrus supramarginal (Smg) et la jonction temporo-pariétale (TPJ) située à la bordure du gyrus temporal supérieur (violet). D'après Husain and Nachev, 2007.

Chez le singe, le CPP contient de multiples représentations de l'espace et est crucial à l'attention visuelle. Les neurones du CPP chez le singe codent une « carte de saillance » intégrant les informations visuospatiales, cognitives et motrices pour sélectionner les éléments de l'environnement les plus pertinents (Gottlieb, 2007). Certains neurones du CPP codent même les propriétés des stimuli en fonction des demandes de la tâche en cours et s'adaptent, lorsque la tâche change, aux demandes de la nouvelle tâche (Freedman and Assad, 2006). Dans un paradigme de changement de tâche, lorsqu'une instruction indique la règle à utiliser pour répondre au prochain stimulus, des neurones pariétaux sont sélectivement activés par les instructions correspondant à une règle particulière (Stoet and Snyder, 2004). Le CPP est aussi impliqué dans le codage des transformations sensorimotrices permettant le guidage du mouvement. Les neurones du CPP codent l'information spatiale dans un référentiel centré sur l'oeil, la main, le corps, la tête, ou même l'outil utilisé (Culham and Kanwisher, 2001a ; Cohen and Andersen, 2002). La distribution de ces populations définit plusieurs régions dans le CPP qui permettent la transformation des représentations d'un repère à un autre et dont l'activité est spécialisée dans la production de saccades oculaires (qui sous-tend l'attention spatiale), le pointage, la saisie d'un objet, ou les mouvements de la main vers des parties du corps (Culham and Valyear, 2006). Ces régions du PPC du singe semblent avoir pour homologues chez l'humain des régions situées dans le SPL (Husain and Nachev, 2007). Chez

l'humain, des lésions au niveau du SPL sont en effet associées à l'ataxie optique, un déficit du guidage visuel du mouvement de la main vers la périphérie du champ visuel pour toucher ou attraper un objet (Glover, 2003). Le SPL joue ainsi un rôle central dans le guidage visuel de l'action (Goodale and Milner, 1992 ; Culham and Valyear, 2006). Il semble que les régions postérieures du SPL humain sont plutôt engagées dans l'attention spatiale (Vandenberghe et al., 2001) et la production de saccades alors que les régions plus antérieures codent des représentations plutôt liées aux effecteurs (Rushworth et al., 2001a ; Simon et al., 2002).

Le cortex occipito-temporal et le SPL participent ainsi chez l'humain respectivement à la voie visuelle ventrale et à la voie visuelle dorsale. La distinction anatomique entre ces deux voies semble correspondre à une double dissociation fonctionnelle entre les fonctions qu'elles sous-tendent. En effet, les patients atteints d'agnosie visuelle ont un déficit de la reconnaissance visuelle mais une capacité préservée à utiliser les informations visuelles pour attraper les objets. En revanche, les patients atteints d'ataxie optique reconnaissent normalement un objet situé dans leur champ visuel périphérique bien qu'ils ne puissent utiliser les informations spatiales liées à cet objet pour guider leur main correctement et attraper l'objet (Milner and Goodale, 2006). Cependant, les patients atteints d'agnosie visuelle sont systématiquement testés sur des stimuli placés au centre de leur champ visuel, ce qui ne permet pas de tester une éventuelle interaction entre ces deux déficits (Pisella et al., 2006). D'autre part, la performance des patients lorsqu'ils effectuent un mouvement vers un objet est très sensible à la présence d'un délai entre la présentation de l'objet et le mouvement : les patients atteints d'ataxie optique ont alors une performance améliorée par rapport à une condition sans délai (Rossetti et al., 2005) tandis les patients atteints d'agnosie visuelle ont une moins bonne performance par rapport à une condition sans délai (Goodale et al., 1994). Il semble ainsi que, chez l'humain, la performance visuomotrice sur la base d'une information maintenue s'appuie sur une structure cérébrale distincte du SPL (qui lui implémente plutôt la performance visuomotrice « en ligne ») et liée à la voie ventrale. L'IPL est un très bon candidat pour cette fonction.

L'IPL est une région particulièrement développée chez l'humain : le rapport de sa surface à la surface corticale totale est double comparé au macaque (Orban et al., 2004). Il semble qu'une partie au moins de l'IPL humain soit constitué de cortex apparu très récemment dans la phylogenèse et spécifique à notre espèce (Husain and Nachev, 2007). Les lésions de l'IPL droit chez l'humain peuvent induire une hémignégligence spatiale : alors que leur vision est correcte, les patients ne sont conscients que de ce qui est présent dans leur hémichamp visuel droit, « négligeant » de considérer l'hémichamp gauche lorsqu'ils

décrivent une scène (Mort et al., 2003) ; les lésions de l'IPL gauche sont plutôt associées à une apraxie idéomotrice, un déficit de la conceptualisation et de l'exécution programmée de mouvements qui se caractérise par l'incapacité d'effectuer un mouvement (ou une séquence de mouvements) sur demande ou en pantomime, alors que l'exécution spontanée en est correcte (Freund, 2001). En neuroimagerie, l'IPL est activé, entre autres, par des tâches attentionnelles non spatiales, par la détection de stimuli rares et inattendus (Downar et al., 2002) et par le maintien d'informations à court terme (Husain and Rorden, 2003). De nombreux auteurs proposent ainsi que l'IPL fait partie d'une troisième voie visuelle, la voie ventro-dorsale, qui serait impliquée dans le maintien et le contrôle de l'attention à travers le temps (Husain and Nachev, 2007), dans la compréhension et l'organisation de l'action et dans la perception spatiale (Rizzolatti and Matelli, 2003), ou dans le maintien à court terme des informations visuo-motrices, l'intégration des informations perceptuelles et la représentation des mouvements (Pisella et al., 2006). L'IPL est également crucial à la sélection des schémas d'actions associés à un outil particulier (Daprati and Sirigu, 2006). Maurizio Corbetta et Gordon Shulman suggèrent que la partie inférieure de l'IPL droit (au niveau de la jonction temporo-pariétale) serait impliquée dans la détection automatique de stimuli saillants (ce qui est compatible avec l'héminégligence spatiale observée chez les patients présentant des lésions à cet endroit), tandis que la partie supérieure du PPC serait impliquée dans l'orientation contrôlée de l'attention (Corbetta and Shulman, 2002 ; Hahn et al., 2006).

Ces distinctions fonctionnelles au sein du lobe pariétal sont soutenues par les patterns de connexion différents des parties médiale, latérale et antérieure du CPP (Rushworth et al., 2005).

Entre le SPL et l'IPL se trouve le sillon intrapariétal (IPS) qui semble également impliqué dans une variété de tâches, bien qu'il soit difficile de le dissocier des SPL et IPL adjacents. Une région de l'IPS est systématiquement activée par l'exécution de calculs numériques approchés chez l'humain (Dehaene et al., 1999) et, chez le singe, des neurones de l'IPS ont une activité sensible à la quantité d'éléments présentés, chaque cellule répondant préférentiellement à une quantité particulière (Nieder and Miller, 2003). Cet exemple suggère qu'une représentation du monde perceptuel est inscrite dans le CPP, qui répondrait aux stimuli de l'environnement en activant les représentations mnésiques appropriées, sculptées par l'expérience.

La connectivité intrinsèque du CPP reflète principalement la séparation des trois voies visuelles (ventro-ventrale, ventro-dorsale et dorso-dorsale), bien qu'il soit évident que ces

voies communiquent entre elles, que ce soit directement, par l'intermédiaire de régions sous-corticales, ou bien par celui de régions frontales.

Le CPP est fortement interconnecté avec le CPF latéral et la partie supérieure du CPF médian par le fascicule longitudinal supérieur (SLF), avec des connexions préférentielles à l'intérieur du même gradient de différenciation laminaire : les régions dorsales du CPF sont plutôt connectées avec le lobule pariétal supérieur (voie dorsale) et les régions ventrales et antérieures du CPF latéral avec le lobule pariétal inférieur (voie ventro-dorsale). Le SLF contient des connexions réciproques entre les deux lobes, et peut être divisé en trois composantes selon l'axe dorso-ventral : le SLF I relie la partie médiale et dorsale du CPP avec la partie dorsale du cortex prémoteur et du CPF, le SLF II s'étend de la partie caudale de l'IPL vers la partie dorsale du cortex prémoteur et du CPF latéral et le SLF III connecte la partie antérieure de l'IPL et de l'IPS à la partie ventrale du cortex prémoteur et du CPF latéral (Pandya and Yeterian, 1996 ; Schmahmann et al., 2007)(Fig. 6).

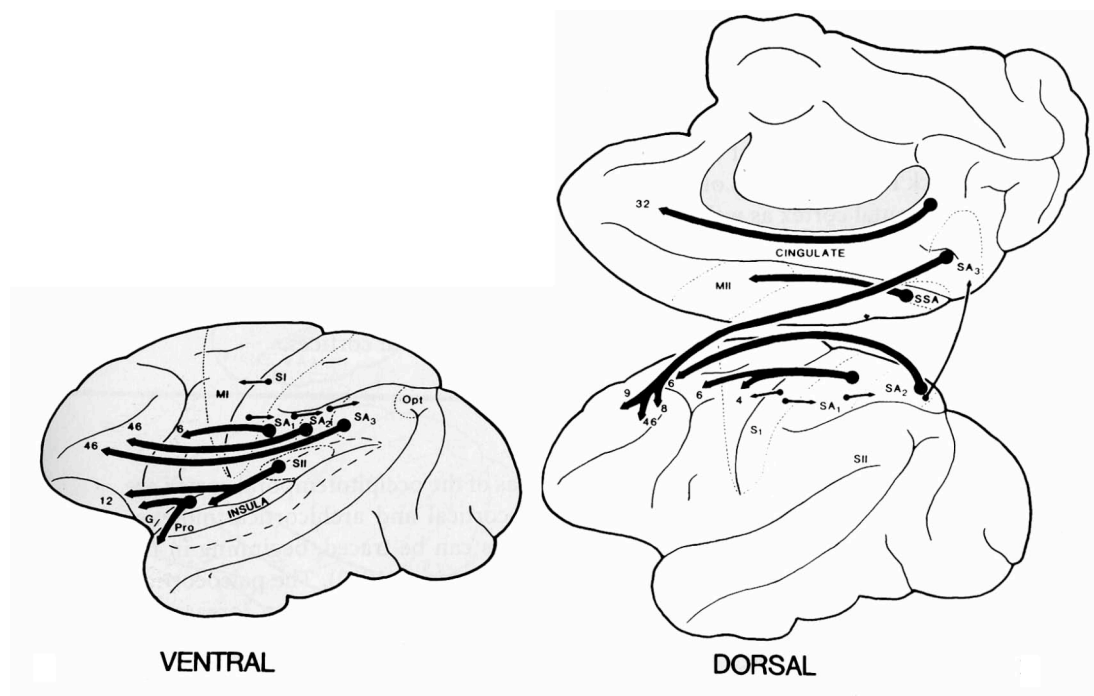


Figure 6. (Gauche) Connexions entre lobe pariétal inférieur et régions frontales, chez le singe rhésus. **(Droite)** Connexions entre lobe pariétal supérieur et régions frontales. D'après Pandya and Yeterian, 1996.

L'étude des corrélations de l'activité spontanée entre régions du CPF et du CPP montre que ces connexions anatomiques sous-tendent deux réseaux fonctionnels distincts (Fox et al., 2006).

Les régions pariétales et temporales sont ainsi essentielles à la reconnaissance et à l'utilisation des informations de l'environnement, ainsi qu'au déploiement de l'attention, et au guidage visuel du mouvement. Ces régions postérieures donnent un sens aux informations perçues et, par leurs interactions avec les régions frontales, nous permettent d'agir non seulement sur, mais aussi en fonction de notre environnement.

II - Principales théories fonctionnelles du CPF latéral

Ce chapitre vise à décrire les principales théories qui ont été proposées quant au fonctionnement du CPF latéral. Dans une première partie nous nous attacherons à montrer comment ont été caractérisées chez l'humain les limites des fonctions attribuées au CPF latéral, par des études de psychologie expérimentale. Ensuite viennent les théories parmi lesquelles nous distinguons trois grands groupes. Le premier groupe rassemble les théories mettant l'accent sur la représentation des informations perceptuelles, et le maintien et la manipulation de ces représentations : ce sont les théories de la mémoire de travail. Le second groupe comprend les théories mettant plutôt l'accent sur la sélection des représentations par un mécanisme de contrôle attentionnel. Le dernier groupe comprend les théories qui donnent une grande part à la représentation et à la structuration des comportements orientés vers un but : ce sont les théories du contrôle hiérarchique. Toutes ces théories associent des fonctions particulières au CPF latéral ou à des parties de celui-ci et se placent à une échelle assez globale, ne traitant ainsi pas la question des mécanismes sur lesquels reposent ces fonctions. Nous présentons rapidement, dans une dernière partie, des modèles proposant des mécanismes à l'échelle des assemblées cellulaires rendant compte de certaines fonctions du CPF. Ce chapitre se termine par une discussion des théories présentées.

II.1 Les limites du traitement de l'information par le CPF latéral

Le CPF latéral joue un rôle crucial dans la structuration et l'accomplissement des comportements orientés vers un but. Pour cela, les réseaux neuronaux du CPF latéral doivent être capables à la fois de sélectionner les représentations pertinentes et de maintenir actives ces représentations face aux représentations interférentes jusqu'à l'accomplissement du but. Ces fonctions et leurs limites ont été extensivement étudiées chez l'humain au moyen de la psychologie expérimentale.

Le maintien d'informations en mémoire à court terme a une capacité limitée, mesurée par l'empan mnésique qui est défini comme la quantité d'environ 7 (+-2) items pouvant être retenus en mémoire à court terme pour une période restreinte de moins d'une minute (Miller, 1956). De plus, le maintien d'informations pendant un délai est très sensible à l'interférence causée par l'introduction d'informations non pertinentes au cours du délai. Chez les patients

préfrontaux, la distractibilité est caractéristique d'un déficit du maintien en mémoire à court terme.

La sélection des représentations pertinentes est particulièrement mise à contribution dans les paradigmes de changement de tâche. La première de ces études fut réalisée par Arthur Jersild en 1927. Son épreuve consistait à effectuer une opération sur chaque nombre d'une liste, en alternant les opérations « ajouter 3 » et « retirer 3 » et à écrire le résultat correspondant sur chaque ligne. Il s'est avéré que compléter la liste demandait plus de temps dans cette condition d'alternance que dans une condition de tâche unique où la même opération était effectuée sur tous les nombres de la liste) (Jersild, 1927). Ce coût comportemental du changement de tâche divisé par la quantité d'items par liste est nommé « switch cost » et est systématiquement associé au changement de tâche dès lors que les stimuli présentés sont compatibles avec les deux tâches (Rogers and Monsell, 1995). En revanche, lorsqu'il s'agit d'alterner entre deux tâches impliquant chacune des stimuli spécifiques (par exemple : lorsque le stimulus est un mot, en donner un antonyme ; lorsque le stimulus est un nombre, y ajouter 3), cet effet est aboli (Jersild, 1927), suggérant que le switch cost n'est pas dû au simple fait de changer de tâche mais à l'interférence entre les réponses induites par les deux tâches. La sélection des représentations pertinentes est ainsi sensible à l'interférence causée par les représentations anciennement pertinentes qui doivent être inhibées pour permettre la sélection de la réponse correcte. En effet, l'augmentation du délai réponse-stimulus a pour effet de réduire ce switch cost (Rogers and Monsell, 1995). Chez les patients préfrontaux, la persévération est caractéristique d'un déficit de la sélection de nouvelles représentations face à d'anciennes représentations qui ne sont plus pertinentes.

S'il nous est difficile de ne faire qu'une tâche à la fois sur des stimuli compatibles avec plusieurs tâches, il est également difficile de faire deux tâches simultanément sur des stimuli de modalités distinctes. En effet, lorsqu'il s'agit de catégoriser une image et un son présentés simultanément, le temps de réponse à la tâche effectuée en second est bien plus lent que le temps d'exécution de la même tâche de façon isolée. Cet effet révèle un goulet d'étranglement central (« central bottleneck ») au niveau de l'exécution des tâches, suggérant l'existence d'un processus central impliqué dans l'exécution de chaque tâche et qui ne pourrait traiter qu'une seule tâche à la fois (Pashler, 1984 ; Sigman and Dehaene, 2005). Une étude récente suggère que ce processus central est localisé au niveau des régions préfrontales (Dux et al., 2006).

Ainsi, le maintien et la sélection des représentations utiles à l'accomplissement d'un but reposent sur des mécanismes cérébraux ayant une capacité de traitement limitée, et auxquels participent des réseaux neuronaux du CPF latéral.

Notre capacité limitée dans l'exécution de tâches a certainement des liens avec nos ressources attentionnelles, elles aussi limitées. En effet, le flux d'informations ambiantes dépasse largement la capacité de traitement du système nerveux central (Broadbent, 1958 ; Baddeley, 1996). L'attention agit ainsi continuellement comme un filtre porté sur le flux d'informations ambiantes, sélectionnant les informations pertinentes et bloquant les informations inutiles ou perturbantes. Les deux exemples qui suivent montrent que l'attention a un très fort effet sur la détection d'éléments non immédiatement pertinents. Lors de l'exécution d'une tâche exigeante en ressources attentionnelles, il arrive que nous ne détectons pas l'apparition d'un élément pourtant saillant mais non pertinent pour la réalisation de la tâche. Dans une étude très connue de Daniel Simons, des sujets regardant une vidéo de deux équipes jouant au basket-ball devaient compter le nombre de passes effectuées par l'une des équipes. Pendant l'exécution de cette tâche, un gorille apparaissait qui traversait lentement l'espace de jeu : 50% des sujets ne le remarquaient pas bien qu'il sautait aux yeux lorsque la vidéo était visionnée de manière passive (Simons and Chabris, 1999). Cet effet est nommé cécité inattentionnelle (inattentional blindness). L'effet de clignement attentionnel (attentional blink) est assez proche, sauf qu'il concerne des stimuli pertinents pour la tâche en cours, et qui ne sont pourtant pas détectés. Cet effet est observé lorsque des sujets doivent effectuer deux tâches de détection sur une série de stimuli visuels défilant à l'écran (chaque stimulus ne relevant que d'une seule tâche). Si deux stimuli relevant chacun d'une des tâches se succèdent très rapidement (typiquement, avec moins de 500 ms d'écart), les sujets échouent souvent à détecter le second stimulus alors qu'il est détecté systématiquement dans une condition de tâche unique (Joseph et al., 1997 ; Sergent et al., 2005). Bien que des déficits de la perception consciente (notamment la négligence spatiale) soient plutôt induits par des lésions au niveau du cortex pariétal droit, l'expérience de perception consciente chez des sujets sains active à la fois des régions du CPF et du CPP (Rees, 2001). Sans aller jusqu'à empêcher l'accès conscient, le simple déplacement de l'attention d'une dimension perceptuelle à une autre a un coût comportemental : dans une tâche de détection, si la cible peut différer des distracteurs selon deux dimensions (par exemple couleur et orientation), alors lorsque la dimension de la cible change d'un essai à l'autre les sujets sont plus lents à la détecter que lorsque la dimension de la cible reste la même (Muller et al., 1995).

William James définit l'attention comme « la prise de possession par l'esprit d'un seul parmi plusieurs objets ou pensées possibles à cet instant. La focalisation, la concentration de la conscience constituent son essence. Ceci implique un désengagement de certaines choses afin d'en traiter d'autres de façon efficace » (James, 1890). Comme le montrent les effets de cécité inattentionnelle et de clignement attentionnel, notre capacité attentionnelle est limitée, et la sélection attentionnelle d'une source d'information réduit l'information transmise par les autres sources (Voir aussi une des premières études sur le sujet : Cherry and Wiley, 1967). Cette propriété de l'attention a pour effet de réduire l'interférence induite par les objets « ignorés » pour ne laisser que les objets pertinents influencer le comportement (Broadbent, 1958). La sélection des informations pertinentes face à des distracteurs active des régions du CPF latéral et du CPP (Marois et al., 2000).

Ainsi, le CPF latéral est associé à la sélection des informations environnementales (ou internes) comme des comportements, ainsi qu'à leur maintien et à leur manipulation, afin d'atteindre un but défini.

Chacune des théories présentées dans la suite de ce chapitre rend compte d'un ou plusieurs de ces aspects des fonctions du CPF. Alors que certaines théories attribuent au CPF un rôle important dans la représentation temporaire des informations perceptuelles utiles à l'accomplissement d'un but, d'autres font l'hypothèse que les représentations codées par le CPF sont liées au but à atteindre et aux actions qui permettront d'atteindre ce but. D'autres théories encore font l'hypothèse que la représentation temporaire des informations relève plutôt des régions pariétales, tandis que le CPF latéral jouerait un rôle « exécutif », effectuant des opérations sur ces représentations (Curtis and D'Esposito, 2003 ; Wood and Grafman, 2003). Une autre question essentielle à la compréhension du CPF latéral concerne les possibles subdivisions qu'il contient. Chaque théorie proposée pose cette question au niveau fonctionnel, établissant des prédictions plus ou moins fortes sur les éventuelles spécialisations de différentes sous-régions du CPF.

II.2 Les théories de la mémoire de travail

La première théorie du CPF est issue du domaine de la psychologie plutôt que des neurosciences. Elle fut développée dans les années 1960 par Alan Baddeley (revue : Baddeley, 1998) et s'appuie sur l'identification de la mémoire à court terme comme relevant d'un système indépendant de la mémoire à long terme. Le concept de mémoire de travail vise

à rendre compte des propriétés de la mémoire à court terme parmi lesquelles le maintien temporaire et manipulation d'informations, le raisonnement et l'apprentissage.

II.2.1 Alan Baddeley : fractionnement de la mémoire de travail

Baddeley proposa de fractionner la mémoire de travail pour mieux rendre compte des observations expérimentales. Selon Baddeley, la mémoire de travail est un système à capacité limitée qui sous-tend les processus de pensée en fournissant une interface entre la perception, la mémoire à long terme et l'action. La mémoire de travail de Baddeley est composée d'un système principal, l'administrateur central, et de deux systèmes esclaves, le calepin visuo-spatial et la boucle phonologique (Baddeley and Hitch, 1974). La boucle phonologique permet le maintien des informations de nature verbale par répétition silencieuse (« rehearsal »). Le calepin visuo-spatial permet le maintien des informations par « imagerie visuelle ». Ces deux sous-systèmes sont relativement indépendants, au sens où le recrutement de l'un affecte peu la performance liée à l'autre. L'administrateur central est chargé du contrôle attentionnel de la mémoire de travail. Il supervise l'engagement et la coordination des deux systèmes esclaves dans le maintien des informations et contrôle les étapes de l'exécution des tâches. Baddeley le compare au système superviseur attentionnel de Norman & Shallice décrit dans la suite de ce chapitre (Norman and Shallice, 1986). Plus récemment, Baddeley a intégré un troisième système esclave dans son modèle : un tampon épisodique qui constitue une interface entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme (Baddeley, 2000) (Fig. 1).

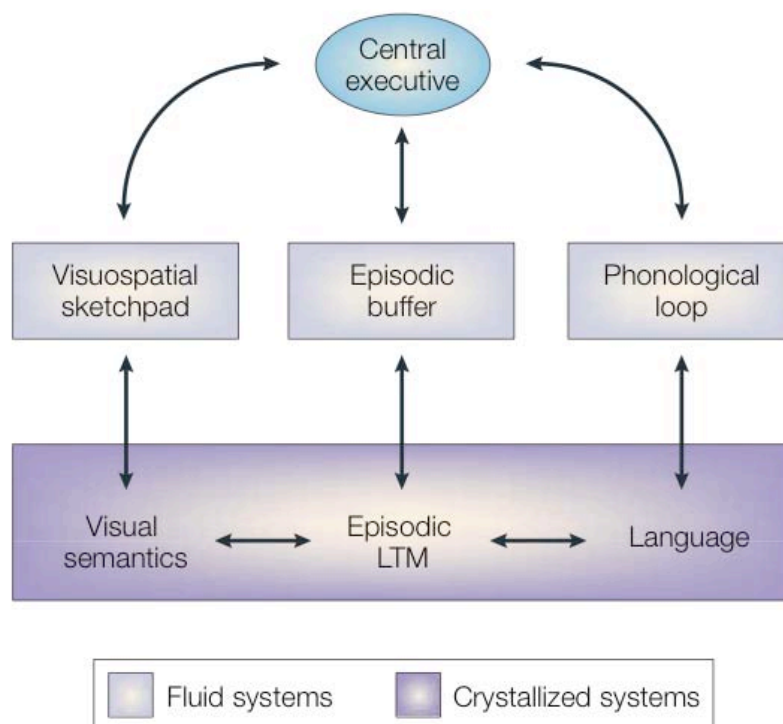


Figure 1. Modèle révisé de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch. D'après Baddeley, 2003.

Concernant la localisation des substrats neuraux de ces systèmes, la boucle phonologique repose sur l'aire de Wernicke (située au niveau du cortex temporo-pariétal gauche) et l'aire de Broca (correspondant à la partie postérieure du CPF latéral gauche), qui implémentent respectivement le stockage et la répétition silencieuse (rehearsal) des informations verbales (Paulesu et al., 1993). Le calepin visuospatial serait plutôt lié à un réseau de régions frontales et postérieures de l'hémisphère droit (D'Esposito and Postle, 1999). Enfin, Baddeley fait l'hypothèse que l'administrateur central repose sur le CPF, sans toutefois donner plus de précision (Baddeley, 2003).

II.2.2 Patricia Goldman-Rakic : la mémoire de travail donne accès aux représentations des informations perceptuelles

Patricia Goldman-Rakic fait l'hypothèse que la principale fonction du CPF latéral est la mémoire de travail. Selon elle, la mémoire de travail est essentielle au sens où elle permet de construire des représentations de la perception, qui peuvent perdurer lorsque la perception

change. Ainsi, les individus dotés de mémoire de travail sont capables d'intégrer des représentations des événements présents et passés, et de les utiliser pour guider leur comportement. Il est alors possible que leur comportement soit gouverné par des concepts et des plans d'action plutôt qu'induit de façon automatique par les stimuli présentés (Goldman-Rakic, 1987).

Selon Patricia Goldman-Rakic, chacune de ces représentations serait distribuée au sein d'une « boucle » impliquant des neurones du CPF et des neurones du cortex associatif postérieur (dans les lobes pariétal et temporal). Dans ce système, chaque boucle constituerait un module indépendant ayant son propre système de stockage et de traitement des informations. Ces boucles interconnectées formeraient ainsi un réseau capable de maintenir et manipuler toutes sortes de représentations, et qui effectuerait un traitement parallèle plutôt que hiérarchique des informations. S'appuyant sur la topologie des connexions fronto-postérieures, Patricia Goldman-Rakic suggère que les subdivisions fonctionnelles du CPF sont déterminées par sa connectivité avec les subdivisions des régions pariétales et temporales, qui sont principalement spécialisées selon la nature des informations représentées (Goldman-Rakic, 1988). La spécificité de chaque région du CPF dépendrait ainsi principalement de la nature de l'information sur laquelle est effectuée l'opération.

Cette théorie met ainsi l'accent sur le maintien des informations perceptuelles en mémoire de travail. Dès le début des années 1970, Joaquin Fuster, réalisant des enregistrements cellulaires chez le singe, a mis en évidence une activité corrélée avec le maintien d'un stimulus en mémoire durant un délai dans le CPF (Fuster and Alexander, 1971 ; Fuster, 1973) et dans les régions postérieures (Fuster and Jervey, 1982 ; Miyashita and Chang, 1988). Plus tard, Earl Miller a confirmé le caractère actif du maintien de l'information par ces neurones, en caractérisant deux types d'activité dans le cortex inférotemporal pendant l'exécution d'une tâche avec délai : l'activité de certains neurones était systématiquement interrompue par la présentation de nouvelles informations, reflétant un maintien « automatique » sensible à la distraction, tandis que l'activité d'autres neurones encodait l'information par une activité soutenue, même lorsque des distracteurs étaient présentés, jusqu'à complétion de la tâche (Miller and Desimone, 1994). Les neurones présentant ce deuxième type d'activité maintenaient ainsi l'information de façon active, probablement grâce à l'influence du CPF (Miller et al., 1996). L'engagement du CPF latéral dans le maintien d'informations perceptuelles est également vérifié par les études montrant que l'activité au sein du CPF latéral est corrélée à la charge en mémoire de travail, c'est-à-dire au nombre d'items à maintenir (Braver et al., 1997). Cependant, il a été proposé que cette activité soit

liée à une stratégie de « chunking » des informations plutôt qu'au maintien lui-même (Bor et al., 2003).

L'hypothèse d'une organisation des régions du CPF en fonction du domaine sensoriel des informations maintenues a reçu un support mitigé des études expérimentales. Le maintien d'informations verbales dépend en effet chez l'humain de régions frontales et pariétales de l'hémisphère gauche (précisément au niveau du CPF, l'aire de Broca), en accord avec la théorie (Warrington et al., 1971 ; Vallar et al., 1997 ; Paulesu et al., 1993 ; Rainer and Miller, 2002). Cette théorie prédit également que les informations non spatiales, relevant de la voie visuelle ventrale (régions occipito-temporales), seraient codées en mémoire de travail au niveau des régions ventrales du CPF latéral, tandis que les informations spatiales, relevant des voies visuelles plus dorsales (régions pariétales), seraient codées en mémoire de travail au niveau des régions dorsales du CPF (précisément, le « frontal eye field »). Les résultats des études testant une telle dissociation au sein du CPF sont très mitigés chez le singe comme chez l'humain, avec certaines études établissant une dissociation claire en accord avec la théorie (Goldman-Rakic, 1987 ; Wilson et al., 1993 ; Courtney et al., 1996) et d'autres études montrant un recouvrement des régions préfrontales impliquées dans la mémoire de travail de type spatiale et de type objet (Rao et al., 1997 ; Owen, 1997 ; Smith and Jonides, 1999 ; Desimone, 1996).

II.2.3 Michael Petrides : spécificité des opérations effectuées

Michael Petrides reprend l'idée que l'activité du CPF latéral est liée à la représentation temporaire des informations pertinentes pour la tâche en cours. Il fait l'hypothèse que les régions ventrolatérales et dorsolatérales du CPF sous-tendent deux niveaux distincts de traitement de l'information (Petrides, 1994). La partie ventrale du CPF latéral serait impliquée dans des processus de mémoire de travail de bas niveau comme « la sélection, la comparaison et le jugement actifs des stimuli » représentés au niveau des régions pariétales et temporales. La partie ventrale du CPF latéral jouerait ainsi un rôle dans le maintien de l'information en mémoire de travail ainsi que dans l'encodage et le rappel explicites d'informations de la mémoire à long terme. La partie dorsale du CPF latéral serait, elle, impliquée dans la sélection et la manipulation des représentations et exercerait un contrôle sur la partie ventrale. Cette dissociation « processus spécifique » du CPF latéral est en forte contradiction avec l'organisation « domaine spécifique » proposée par Patricia Goldman-Rakic. L'organisation

proposée par Michael Petrides est supportée par plusieurs études, chez les patients (Ptito et al., 1995 ; Owen et al., 1990) et en neuroimagerie, avec des informations spatiales (Owen et al., 1996 ; Owen et al., 1999), visuelles non-spatiales (D'Esposito et al., 1998) ou verbales. Des méta-analyses d'études de la mémoire de travail en neuroimagerie fonctionnelle ont examiné spécifiquement les activations dans la partie ventrale et dans la partie dorsale du CPF latéral dans des tâches de mémoire de travail : les résultats favorisent clairement l'hypothèse de la spécialisation de ces régions selon la nature du processus mis en jeu contre l'hypothèse d'une spécialisation selon la nature du matériel traité (Fletcher and Henson, 2001 ; Owen, 1997). Cependant, l'étude de Fletcher et Henson conclut également qu'il existe une spécialisation hémisphérique du CPF latéral, l'hémisphère gauche étant plutôt activé par le maintien d'informations verbales et l'hémisphère droit par le maintien d'informations visuelles non verbales.

II.2.4 Discussion des théories de mémoire de travail

Les théories de Patricia Goldman-Rakic et de Michael Petrides sont en opposition concernant les spécialisations fonctionnelles au sein du CPF latéral, et la plupart des données expérimentales soutiennent fortement l'une ou l'autre théorie. Cependant, une méta-analyse d'études en neuroimagerie d'Ed Smith et John Jonides soutient les deux dissociations : dorsale-ventrale selon la nature de l'information traitée (comme prédit par Patricia Goldman-Rakic) et antérieure-postérieure selon l'opération effectuée (même distinction que celle de Michael Petrides, mais selon un axe différent) (Smith and Jonides, 1999). Cette dissociation antérieure-postérieure au sein du CPF a également été établie par d'autres études (Rowe et al., 2000 ; Rowe and Passingham, 2001). Une possibilité serait que les voies dorsales et ventrales, très compartimentées au niveau des lobes temporal et pariétal, le seraient de moins en moins à mesure que l'on progresse vers des régions antérieures. Ainsi, les régions postérieures du CPF latéral montreraient une certaine spécificité selon le domaine perceptuel de l'information traitée, tandis que cette spécificité aurait disparu au niveau des régions antérieures du CPF latéral (Sakai and Passingham, 2006).

Ces deux théories ont pour point commun qu'elles partent du principe que la fonction essentielle du CPF latéral est le maintien temporaire et la manipulation des informations de l'environnement. Or, des études suggèrent que le CPF latéral humain n'est pas impliqué dans le simple maintien d'informations perceptuelles, qui reposerait plutôt sur les régions

pariétotemporales, mais seulement lors de la manipulation de ces informations (Postle et al., 1999) ou lors de la sélection d'une action basée sur les informations maintenues (Rowe et al., 2000 ; Pochon et al., 2001 ; Schumacher et al., 2003).

II.3 Contrôle attentionnel

Les théories de la « mémoire de travail », qui mettent l'accent sur le maintien des informations perceptuelles, ne semblent ainsi pas décrire toutes les fonctions du CPF latéral, notamment son engagement dans la sélection des comportements orientés vers un but. Ainsi, les théories attentionnelles font l'hypothèse que le CPF latéral a pour principale fonction l'allocation des ressources de traitement aux représentations pertinentes. En effet, des régions frontales et pariétales modulent l'activité dans les régions sensorielles lorsque l'attention est portée sur un emplacement particulier (Kastner et al., 1999), avant même l'apparition d'un stimulus. Cet effet est également observé lorsque l'attention est portée vers une dimension perceptuelle non spatiale (Gazzaley et al., 2005). De plus, la modulation exercée par l'attention sur les régions sensorielles semble spécifique aux neurones répondant à l'information attendue (Luck et al., 1997). En effet, les systèmes sensoriels des cortices postérieurs montrent une activité compétitrice durant la cognition et les signaux frontaux orientent ces activités en fonction des stimuli recherchés (Schultz, 2000 ; Desimone and Duncan, 1995).

Ces théories attentionnelles considèrent que le CPF est impliqué non seulement dans la sélection des informations sensorielles, mais également dans la sélection des comportements, en fonction du but à atteindre. C'est ce but qui définirait des épisodes de « contrôle cognitif » pendant lesquels les représentations pertinentes seraient progressivement consolidées par l'influence du CPF (Schultz, 2000).

II.3.1 Donald Norman et Tim Shallice : le système superviseur attentionnel

Cette théorie fut développée principalement d'après l'étude des déficits des patients présentant des lésions du CPF et se place dans la continuité de la théorie de Luria (Luria, 1980). Plus particulièrement, les auteurs se sont fondés sur l'observations de patients préfrontaux qui montrent une performance normale à de nombreux tests neuropsychologiques ainsi qu'un quotient intellectuel (WAIS, échelle d'intelligence adulte de Wechsler) normal,

mais ont de gros déficits dans les situations non routinières qui requièrent de la planification et de la stratégie (Shallice, 1982 ; Shallice and Burgess, 1991).

Le modèle original développé par Donald Norman et Tim Shallice (Norman and Shallice, 1986) fut précisé par la suite avec la contribution de Paul Burgess (Shallice and Burgess, 1996) (Fig. 2).

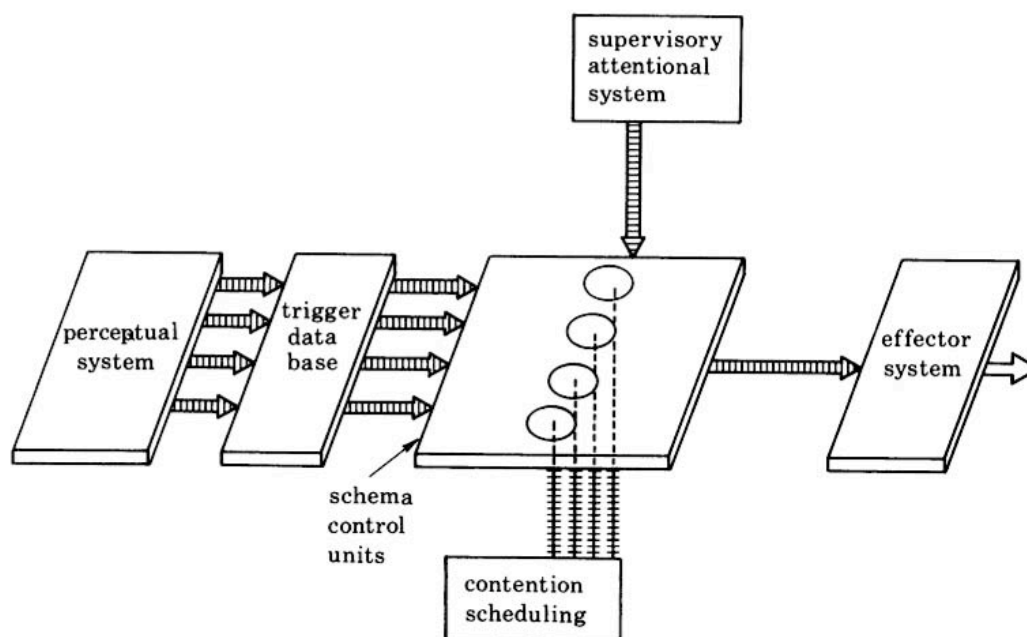


Figure 2. Version simplifiée du modèle de Norman et Shallice (1980). D'après Shallice, 1982 .

Ce modèle modulaire distingue deux niveaux de contrôle attentionnel. Le premier niveau correspond à un gestionnaire des priorités (contention scheduling), qui sélectionnerait des schémas d'action stéréotypés en fonction des pensées ou des stimulations de l'environnement. C'est sur cette sélection automatique que reposeraient les activités routinières de la vie quotidienne, initiées rapidement dans des situations bien connues. Le second niveau correspond à un système attentionnel superviseur (SAS, supervisory attentional system), qui serait recruté dans les situations non routinières, nouvelles et/ou complexes comme en cas de prise de décision, de planification, ou de correction d'erreur. Le SAS implémente le contrôle et l'organisation des schémas d'action et est impliqué dans de nombreux processus dont la mémoire de travail, la génération spontanée de schémas d'action, l'établissement d'un but, le rappel d'informations en mémoire épisodique et la gestion des

situations multitâches. Les auteurs font l'hypothèse que le SAS est localisé dans le CPF, et, d'après les études portant sur les patients préfrontaux, proposent que ses différentes composantes reposent sur des régions préfrontales distinctes (Shallice and Burgess, 1996 ; Burgess et al., 2000). Cependant, la théorie proposant l'existence d'un SAS ne permet pas d'établir de prédiction claire quant aux fonctions élémentaires implémentées par les différentes fractions du SAS ni quant à leur localisation. Il a toutefois été montré que l'évaluation des erreurs engage plus particulièrement le cortex cingulaire antérieur, le rappel de la mémoire épisodique le CPF latéral et la résolution de problèmes le CPF antérieur (Burgess et al., 2000 ; Wood and Grafman, 2003).

II.3.2 John Duncan : de l'intelligence fluide au codage adaptatif

La théorie de John Duncan est fondée sur deux observations : l'une, globale, concerne l'engagement du CPF dans la performance humaine aux tests psychométriques d'intelligence, et l'autre, locale, concerne l'activité neuronale mesurée chez le singe pendant l'exécution de diverses tâches.

La mesure d'intelligence générale fut développée au début du vingtième siècle par Charles Spearman (Spearman, 1904). Il démontra que les corrélations entre les performances à différents tests d'intelligence peuvent être expliquées par une source unique de variance qu'il a nommé « intelligence générale », ou *g*. L'intelligence générale comprend deux facteurs : l'« intelligence cristallisée », dépendante des connaissances et de l'expérience, et l'« intelligence fluide », peu dépendante des connaissances et de l'expérience. John Duncan a étudié les mesures de QI classique (WAIS) et d'intelligence fluide chez des patients ayant des lésions du CPF ou des régions postérieures. Les patients préfrontaux montraient à la fois une mesure de QI normale et une mesure d'intelligence fluide altérée par rapport aux sujets contrôles alors que les patients ayant des lésions au niveau des régions postérieures avaient des mesures de QI et d'intelligence fluide comparables à celles des sujets contrôles (Duncan et al., 1995). D'autres études ont par la suite suggéré que l'intelligence fluide est une bonne mesure de la performance associée au CPF latéral, chez les patients (Duncan et al., 1996) et en neuroimagerie (Duncan et al., 2000). John Duncan a également suggéré que la mesure de l'intelligence fluide est fortement liée à la capacité de considérer les objectifs pour la sélection des comportements. En effet, les patients préfrontaux ayant une intelligence fluide altérée montrent une négligence du but dans de nombreuses tâches, c'est-à-dire qu'ils échouent à

sélectionner leurs actions conformément à l'objectif de la tâche alors qu'ils ont bien compris et se rappellent bien cet objectif (Duncan et al., 1996). Ensemble, ces résultats suggèrent que les réseaux neuronaux du CPF latéral sous-tendent une fonction unique et impliquée dans l'exécution de nombreuses tâches qui requièrent la sélection des comportements appropriés à l'accomplissement d'un but. Cette idée de fonction unique implémentée par le CPF latéral est également supportée par une revue d'études en neuroimagerie montrant que le CPF latéral et la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur sont systématiquement activés par un large panel de demandes cognitives (impliquant sélection des réponses, contrôle exécutif, mémoire de travail, mémoire épisodique et résolution de problèmes ; Duncan and Owen, 2000 ; Dosenbach et al., 2006).

John Duncan fait l'hypothèse qu'un principe essentiel du fonctionnement du CPF latéral est le codage adaptatif, par lequel les neurones adapteraient leurs propriétés afin de coder spécifiquement l'information pertinente pour l'objectif en cours. Le CPF latéral encoderait ainsi à chaque instant une représentation dense et distribuée des stimuli, des actions, des récompenses et d'autres informations (Duncan, 2001). La représentation sélective des informations pertinentes dans le CPF servirait à contrôler la fonction des autres systèmes cérébraux (Duncan and Miller, 2002). Cette théorie se révèle très adaptée pour décrire certains résultats d'enregistrements électrophysiologiques chez le singe. En effet, certains neurones du CPF latéral ont une activité qui s'adapte à la tâche effectuée. Quand la tâche change, les mêmes neurones ont une activité qui change pour refléter la nouvelle catégorisation (Freedman et al., 2001 ; Sakagami and Niki, 1994). D'après la théorie du codage adaptatif, chaque neurone pourrait coder une information de toute nature, pourvu qu'elle soit pertinente en regard des objectifs en cours. Cela implique qu'il n'y aurait pas de spécialisation fonctionnelle absolue au sein du CPF latéral. Le codage adaptatif fait plutôt l'hypothèse que chaque neurone a une spécialisation relative, encodant préférentiellement certains types d'information mais étant potentiellement apte à représenter de nombreux types d'information nécessitant un maintien temporaire. Cette vision statistique de la spécialisation au sein du CPF latéral est compatible avec les résultats de neuroimagerie montrant que lorsque l'on augmente la demande cognitive d'une tâche, cela augmente la quantité de tissu préfrontal activé (Duncan, 2001). Elle est également compatible avec les études établissant des dissociations fonctionnelles entre différentes régions du CPF latéral, postulant que ces dissociations fonctionnelles seraient le reflet de la spécialisation relative des différentes régions. L'adaptabilité intrinsèque et la spécialisation relative plutôt qu'absolue des neurones du CPF suggère qu'en cas de perte de certains neurones leur fonction « préférée » peut être

prise en charge par d'autres neurones. Cela pourrait expliquer la grande plasticité cérébrale par laquelle de nombreux patients présentant des lésions du CPF récupèrent en quelques mois une partie des aptitudes qu'ils avaient perdues lors de leur accident. Cependant, la dynamique lente de la récupération indique qu'elle est accompagnée d'une reconfiguration des connexions neuronales, suggérant que l'adaptabilité des neurones est contrainte par les connexions qu'ils établissent avec les autres parties du cerveau. Reconnaisant un certain niveau de spécialisation au sein du CPF latéral, la théorie du codage adaptatif promeut l'idée que le CPF latéral constitue une ressource générale s'adaptant librement pour résoudre de nombreux types de problèmes (Duncan and Miller, 2002).

II.3.3 Richard Passingham : la « sélection attentionnelle »

La théorie proposée par Richard Passingham distingue deux processus au sein de la mémoire de travail : (1) le simple maintien en mémoire à court terme d'informations perceptuelles qui engagerait la partie postérieure du CPF, à la frontière du cortex prémoteur (typiquement l'aire de Brodmann 8, ou FEF, pour les informations spatiales) et (2) la « sélection attentionnelle » qui engagerait la partie plus antérieure du CPF latéral, c'est-à-dire l'aire 46 de Brodmann. La « sélection attentionnelle » englobe à la fois la sélection d'une information parmi les informations maintenues en mémoire à court-terme et la sélection d'une action parmi plusieurs actions possibles (Passingham and Rowe, 2002). En effet, avec des dessins expérimentaux séparant le maintien d'informations et la sélection d'une action sur la base des informations maintenues, plusieurs équipes ont montré au moyen de l'IRMf que le maintien d'informations spatiales engageait spécifiquement, pendant toute la durée du délai, des régions prémotrices ou de la partie postérieure du CPF latéral, tandis que la sélection sur la base des informations maintenues engageait spécifiquement des régions plus antérieures du CPF (Rowe et al., 2000 ; Rowe and Passingham, 2001 ; Pochon et al., 2001). La « sélection attentionnelle » permet également d'expliquer la performance altérée des singes ayant des lésions du CPF latéral dans les tâches avec délai, sans admettre que le CPF latéral sous-tend le maintien de l'information. D'après Richard Passingham, ces singes seraient capables de maintenir les informations relatives à l'endroit où ils ont vu de la nourriture, mais ne pourraient pas sélectionner, parmi tous les endroits où la nourriture fut placée dans les essais précédents, le dernier endroit où était la nourriture (Passingham and Rowe, 2002). Cette théorie rend également compte de l'engagement du CPF latéral dans la sélection libre d'une

action parmi plusieurs possibles (Frith et al., 1991 ; Rowe et al., 2005), qui reflèterait l'évaluation des différents choix possibles (Lau et al., 2004).

La théorie de la « sélection attentionnelle » fait ainsi l'hypothèse que le CPF latéral est impliqué, plutôt que dans le maintien d'informations sensorielles, dans l'utilisation prospective de ces informations pour sélectionner les comportements.

II.3.4 Earl Miller et Jonathan Cohen : contrôle « top-down » des buts sur la sélection des représentations

Cette théorie propose un mécanisme par lequel le PFC latéral sous-tendrait le contrôle cognitif, i.e., la capacité à orchestrer les pensées et les actions en accord avec les buts. Le CPF latéral sous-tendrait le maintien actif de schémas d'activité qui représentent les buts et les moyens de les accomplir. Les neurones du CPF fourniraient des signaux qui influenceraient les représentations dans toutes les parties du cerveau, affectant non seulement le traitement visuel mais également les autres modalités sensorielles, ainsi que les systèmes responsables de l'exécution des réponses, du rappel en mémoire, de l'évaluation émotionnelle, etc. (Miller and Cohen, 2001). Le CPF latéral représenterait et maintiendrait ainsi le contexte pour biaiser la sélection des comportements, prenant le pas sur les comportements stéréotypés induits par les stimuli de l'environnement. Le contexte est ici défini au sens large comme toute information qui peut être utilisée pour biaiser la sélection des comportements. Cela englobe la représentation des buts et les informations passées (par exemple, les instructions, ou les essais précédents). S'inspirant de la théorie de Robert Desimone et John Duncan (Desimone and Duncan, 1995), les auteurs postulent que lorsque plusieurs représentations (informations perceptuelles, actions) sont en compétition, le contrôle cognitif sélectionne, face aux représentations dominantes, des représentations plus faibles mais pertinentes pour le but en cours. Pour entrer en action, le contrôle cognitif a cependant besoin d'un système de détection du conflit induit par la compétition entre différentes représentations. Il a été proposé que ce rôle soit porté par la partie dorsale du CPF médian, qui recruterait à son tour le CPF latéral implémentant le contrôle cognitif (MacDonald et al., 2000 ; Botvinick et al., 2001 ; Botvinick et al., 2004 ; Kerns et al., 2004 ; Liston et al., 2006). D'autres études suggèrent cependant que, plutôt que la détection du conflit, le CPF dorsomédian est impliqué dans la prédiction des erreurs (Carter et al., 1998 ; Brown and Braver, 2005). La théorie du contrôle cognitif est soutenue par des études computationnelles et de neuroimagerie (Braver and Cohen, 2001).

II.3.5 Discussion des théories du contrôle attentionnel

Les théories du contrôle attentionnel rendent bien compte de l'engagement du CPF latéral dans l'influence des objectifs sur la sélection des représentations pertinentes, permettant d'outrepasser la sélection stéréotypée qui domine le mode par défaut. Il semble cependant que ce contrôle s'exerce également lorsqu'aucune décision n'est demandée. Une étude récente a montré en effet que le simple fait de remarquer un changement au niveau d'informations visuelles présentées en continu, sans que cela soit associé à une action, active des régions du CPF et du CPP (Hon et al., 2006). Enfin, la plupart de ces théories n'établissent pas de prédiction quant à un éventuel fractionnement du contrôle attentionnel et aux bases neurales correspondantes.

II.4 Contrôle temporel et hiérarchique

Les théories du contrôle attentionnel considèrent que le CPF latéral sélectionne les représentations pertinentes en fonction du but à accomplir. Cependant, dans de nombreuses situations de la vie courante, nous sommes amenés à fractionner nos buts en sous buts contingents les uns aux autres ou bien au contexte environnemental. Certains buts se décomposent ainsi en une séquence de tâches ; dans la préparation d'un voyage par exemple, la séquence de tâches serait « choisir les dates du voyage », « réserver les billets », « faire ses bagages » et « aller à l'aéroport ». Chacune des trois dernières tâches est déterminée à la fois par le but principal (partir en voyage), par l'accomplissement de la tâche précédente et par le contexte (le choix du moyen de transport pour aller à l'aéroport dépend de l'heure de départ et de la disponibilité de notre entourage). Les deux théories présentées dans cette partie font l'hypothèse d'une organisation hiérarchique du CPF latéral, chaque représentation sélectionnant les représentations du niveau inférieur, du but « global » à l'action.

II.4.1 Jordan Grafman : Planification et génération de scripts

La théorie de Jordan Grafman fait l'hypothèse que les représentations contingentes au comportement orienté vers un but sont stockées dans le CPF sous forme de « complexe d'événements structurés » (Structured Event Complex, SEC). Un SEC est défini comme un ensemble d'événements structurés en une séquence particulière et qui fait partie d'un

comportement orienté vers un but (Grafman, 2002). Un objectif contiendrait ainsi de nombreux SECs organisés hiérarchiquement : aux niveaux les plus hauts les épisodes globaux (comme passer une soirée au restaurant), et aux niveaux les plus bas les schémas d'actions plus basiques (reliant des événements individuels, comme utiliser des couverts pour manger)(Sirigu et al., 1995). Les schémas d'action basiques peuvent être liés à plusieurs épisodes. Les SECs seraient ainsi formés peu à peu à mesure des apprentissages de l'être humain. Chez l'enfant se développeraient d'abord les SECs de bas niveaux, puis des SECs de plus en plus structurés et enfin, à maturation du CPF latéral, des SECs plus généraux, indépendants du contexte ou abstraits, qui permettraient une sélection adaptative et flexible des comportements. L'activation d'un SEC favoriserait l'activation des SECs qui y ont été fréquemment associés dans le passé, construisant ainsi des réseaux associés à chaque contexte (au bureau, dans la voiture, au restaurant, etc.) et favorisant la sélection des comportements appropriés. Cette théorie rend compte des déficits des patients préfrontaux dans la génération et l'exécution de plans d'action, qui seraient dus à la disparition des SECs reliant les différents épisodes des plans d'action (Sirigu et al., 1995). Les différentes représentations liées aux SECs seraient stockées de façon distribuée dans des régions distinctes du CPF selon leurs propriétés et selon leurs relations avec les régions postérieures du cerveau. Jordan Grafman fait l'hypothèse des dissociations selon différents axes dans le CPF. L'hémisphère gauche, plutôt spécialisé dans l'encodage rapide et de grande précision temporelle, coderait le traitement de l'information intrinsèque à chaque événement et les transitions entre événements. L'hémisphère droit, effectuant plutôt un encodage lent et sur une plus grande échelle temporelle, coderait l'intégration des événements à travers le temps. Le CPF médian coderait les SECs correspondant à des séquences d'événements prédictibles, tandis que le CPF latéral coderait plutôt des SECs demandant une certaine adaptation aux événements extérieurs. La partie ventromédiale du CPF coderait plutôt les SECs liés aux relations sociales, tandis que la partie dorsolatérale du CPF coderait des plans d'action non-sociaux. Enfin, les régions postérieures du CPF coderaient des SECs constitués de peu d'événements et/ou de durée courte, tandis que les régions antérieures du CPF coderaient des SECs de durée plus longue, composés de plus d'événements (Fig. 3).

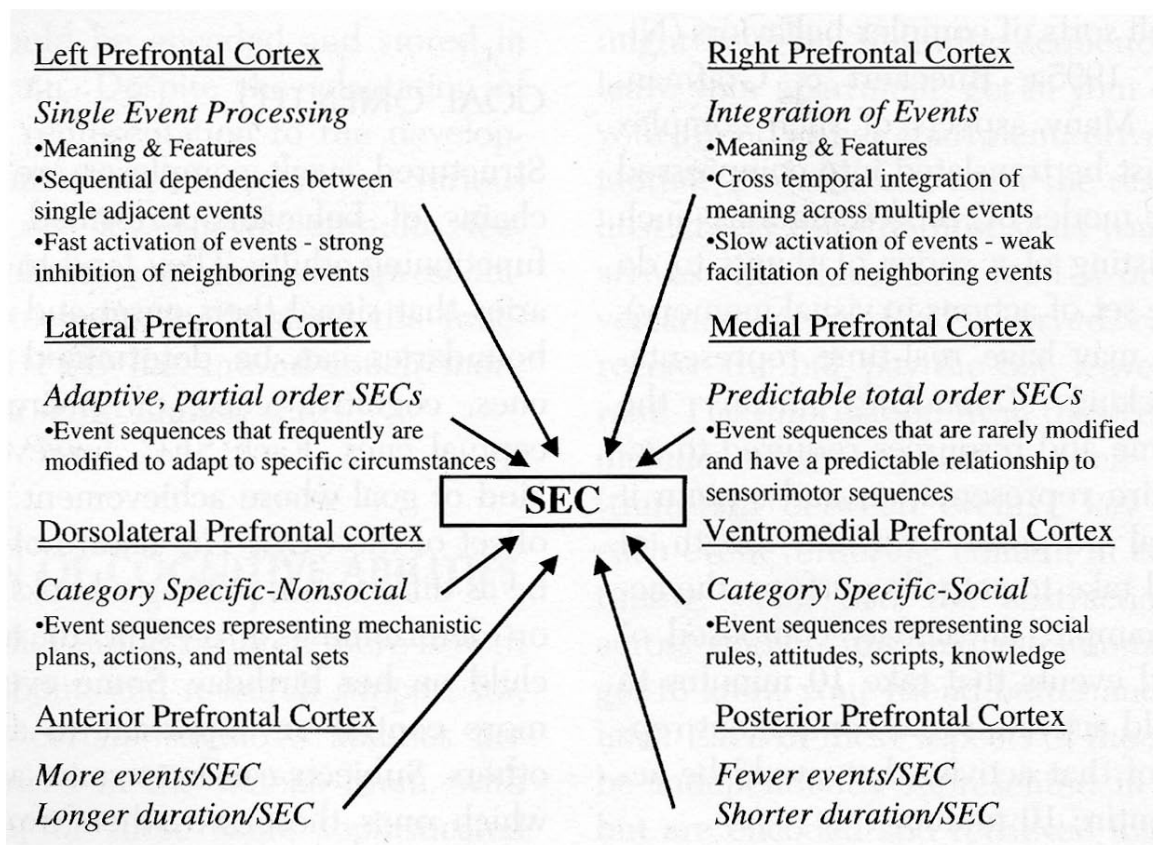


Figure 3. Relation entre les composantes clé d'un SEC et la cartographie du CPF. D'après Grafman, 2002.

II.4.2 Joaquin Fuster : Intégration temporelle

Joaquin Fuster fait l'hypothèse que les réseaux du cortex frontal codent de façon permanente des représentations de la mémoire exécutive (Fuster, 2002a). La mémoire exécutive est une mémoire à long terme définie par Joaquin Fuster comme l'ensemble des représentations liées à la sélection des comportements. La structure comme le contenu de la mémoire exécutive seraient organisés de façon hiérarchique. Au plus bas niveau sont codées les représentations des mouvements élémentaires dans le cortex moteur primaire. Ensuite, les représentations des programmes moteurs définis par un objectif (e.g., position à atteindre) et une trajectoire sont codées dans les régions prémotrices. Le CPF latéral constituerait le plus haut niveau de cette hiérarchie frontale, représentant les plans et schémas d'action complexes ainsi que les schémas contenant des ambiguïtés qui peuvent être résolues en utilisant des informations environnementales supplémentaires, présentes ou passées. La mémoire exécutive représentée par les réseaux du cortex frontal serait homologue à la mémoire

perceptuelle représentée par les réseaux des cortices postérieurs. De même, la mémoire perceptuelle serait hiérarchiquement représentée : des perceptions basiques codées au niveau des régions sensorielles primaires vers des représentations de plus en plus multimodales et intégrées codées au niveau de l'IPL et de la jonction temporo-pariétale. Les mémoires exécutives comme les mémoires perceptuelles ont une organisation domaine-spécifique aux niveaux les plus bas : chaque organe effecteur est représenté dans une zone définie du cortex moteur, l'ensemble formant l'homunculus de Penfield, et les organes sensoriels projettent des afférences vers des régions sensorielles primaires spécifiques et distales les unes des autres. Joaquin Fuster fait l'hypothèse qu'à mesure que les mémoires perceptuelle et exécutive sont plus intégrées elles reposent sur des régions dont le développement ontogénique est plus tardif et sont de moins en moins cloisonnées anatomiquement. (Fig. 4).

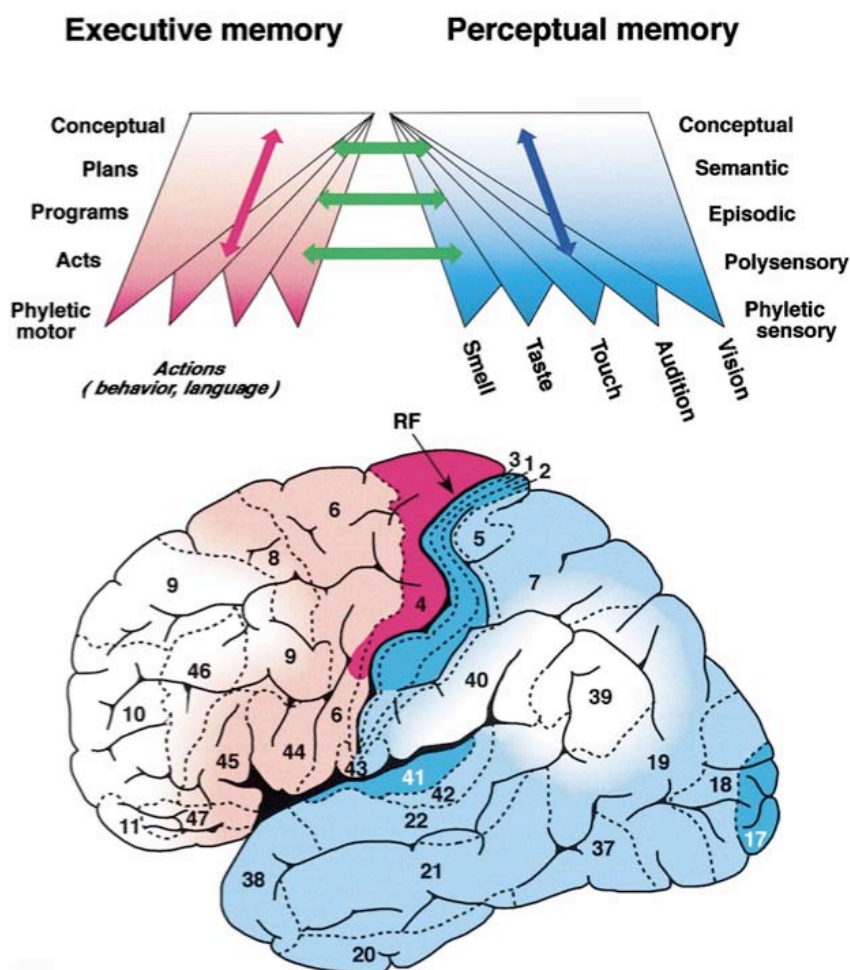


Figure 4. Représentations du cortex latéral. **(haut)** Schéma de l'organisation hiérarchique de la mémoire et du savoir. **(bas)** Distribution topographique approchée des réseaux codant les mémoires, utilisant les mêmes couleurs que (a). RF désigne le sillon central. D'après Fuster, 2001.

Nos comportements sont sélectionnés en fonction des informations de l'environnement, et les informations pertinentes de l'environnement sont sélectionnées en fonction de nos buts en cours. Joaquín Fuster fait l'hypothèse que cela est dû à des influences mutuelles entre les réseaux de la mémoire exécutive et les réseaux de la mémoire perceptuelle, qu'il nomme le cycle perception-action. Ces interactions auraient lieu à chaque niveau des hiérarchies : aux plus bas niveaux les actions stéréotypées seraient sélectionnées en réponse à des stimuli simples, et aux plus hauts niveaux des comportements plus complexes seraient guidés par des stimuli plus complexes et temporellement distants. (Fig. 5). Le cycle perception-action aurait pour base anatomique les fibres « longue-distance » reliant les régions frontales aux régions postérieures (Pandya and Yeterian, 1996).

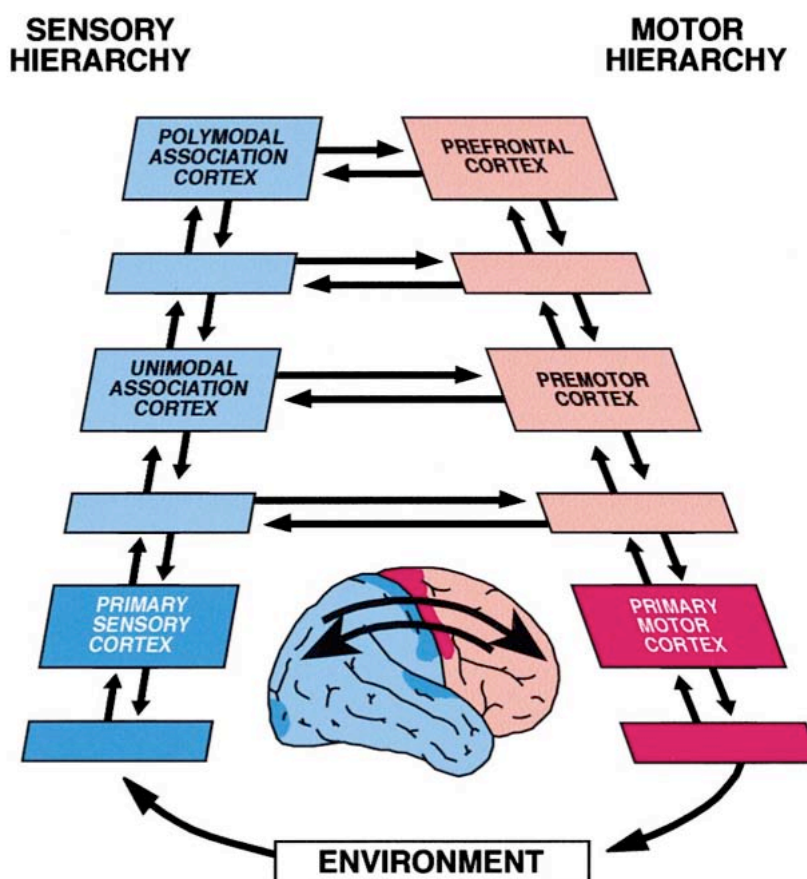


Figure 5. Dynamiques corticales du cycle perception-action. Les flèches représentent les connexions réciproques à l'intérieur de chaque hiérarchie et entre les cortices frontal et postérieurs. D'après Fuster, 2001.

L'engagement du CPF dans la sélection des comportements orientés vers un but serait ainsi dû à l'activation temporaire et réverbérante d'assemblées cellulaires des réseaux perception-action au niveau du CPF et des régions postérieures. En quoi cette activité qui sous-tendrait la sélection de comportements complexes en relation avec un environnement complexe consiste-t-elle ? Joaquin Fuster fait l'hypothèse que la fonction principale des neurones du CPF est l'intégration temporelle des actions orientées vers un but, c'est-à-dire la médiation entre événements distants dans le temps mais dépendants les uns des autres (Fuster, 2002a). L'intégration temporelle serait fondée sur quatre types d'opérations cognitives. (1) L'attention réfère à la sélection des représentations pertinentes au but en cours, qu'elles correspondent à des mémoires perceptuelles ou exécutives, et consiste à biaiser (en augmentant ou en diminuant) l'activité des neurones contenant ces représentations. (2) La mémoire de travail réfère au maintien temporaire d'informations en vue de sélectionner les comportements. Cette fonction est portée par les neurones qui montrent une activité soutenue suite à la présentation d'une information perceptuelle et jusqu'à ce que cette information cesse d'être utile à la sélection des comportements. (3) Le « set » réfère à la sélection et la préparation des comportements. Cette fonction est portée par les neurones dont l'activité augmente à mesure que se rapproche l'instant de l'exécution de l'action. Des neurones ayant les deux types d'activité de mémoire de travail et de « set » sont étroitement entremêlés dans le CPF latéral (Quintana and Fuster, 1999). La mémoire de travail et le set peuvent être considérés comme des cas particuliers d'attention soutenue dans le temps, l'une « rétrospective » (la mémoire de travail) et l'autre « prospective » (le set). (4) Le « monitoring » réfère au contrôle rétroactif des actions par intégration des copies efférentes des actions avec les entrées sensorielles relatives à l'effet des actions effectuées sur l'environnement. Le monitoring permettrait ainsi l'apprentissage des contingences entre les représentations. Cette fonction serait également implémentée au niveau du CPF latéral, ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur dorsal pour le monitoring des erreurs (Brown and Braver, 2005).

II.4.3 Discussion des théories du contrôle hiérarchique

L'hypothèse d'un contrôle hiérarchique au sein du CPF latéral est compatible avec de récents résultats expérimentaux chez le singe, qui montrent dans le CPF latéral des neurones activés spécifiquement lors de la préparation d'une séquence de mouvements appartenant à

une catégorie particulière, alors que ces catégories n'avaient pas été préalablement enseignées aux singes. Il semble ainsi qu'au cours de l'apprentissage des différentes séquences motrices associées chacune à une instruction visuelle distincte, les singes aient eux-mêmes groupé les séquences en catégories abstraites fondées sur leurs structures et que cela leur ait permis de guider la sélection de la séquence correcte à partir de l'instruction correspondante (Shima et al., 2007). En outre, la modélisation d'un réseau de neurones dont l'architecture comprend de multiples niveaux hiérarchiques a montré que ce type d'architecture est capable d'effectuer une tâche de résolution de problème comme la Tour de Londres avec une performance comparable à la performance humaine normale. De plus, la « lésion » sélective du niveau le plus haut de cette architecture, représentant les plans d'action, induit une performance similaire à celle de patients préfrontaux (Dehaene and Changeux, 1997).

Les deux théories présentées dans cette section sont représentationnelles, c'est-à-dire qu'elle postulent que les représentations des « plans d'action » sont stockées à long terme au niveau du CPF latéral. De plus, Joaquin Fuster propose une théorie fonctionnelle du CPF latéral fondée sur les activités neuronales observées, ainsi qu'une théorie des relations fronto-pariétales. Joaquin Fuster comme Jordan Grafman font l'hypothèse que le CPF latéral est organisé hiérarchiquement, de la représentation des actions simples vers des représentations de comportements complexes et temporellement distants. Cependant, seul Jordan Grafman propose une organisation fonctionnelle du CPF, avec des gradients de spécialisation selon les axes dorso-ventral, médio-latéral et antéro-postérieur, et également selon l'hémisphère cérébral.

II.5 Mécanisme sous-jacent des fonctions du CPF latéral

Ensemble, ces théories convergent sur la question de la fonction du CPF latéral qui serait de sélectionner/biaisier des représentations pertinentes à la fois par rapport à d'autres représentations simultanées (interférence immédiate) et à travers le temps (mémoire de travail et « set »). L'existence de « neurones à délai » est établie depuis plus de trois décennies mais la question du mécanisme permettant le maintien des informations est toujours discutée. Pour que l'activité neuronale reste soutenue après la disparition de l'input, il semble qu'elle soit entretenue par des réseaux avec des connexions excitatrices récurrentes et un caractère bistable. Ces unités ne connaissent que deux états (activé/silencieux), mais fonctionnent sur une échelle de temps plus lente que celle du potentiel d'action, ce qui leur confère une faible

dépendance au bruit présent dans les inputs. Ce codage digital de l'information est moins efficace qu'un codage analogique pour coder une information graduelle mais bien plus robuste face à l'interférence (Koulakov et al., 2002).

Le CPF latéral nous permettrait ainsi de sélectionner nos comportements selon nos objectifs et de les adapter rapidement aux demandes changeantes de notre environnement. En plus du maintien des informations par une activité robuste à l'interférence, le CPF doit ainsi être capable d'effectuer l'actualisation rapide des représentations en fonction des signaux environnementaux. Ces deux processus, en apparence antagonistes, seraient pourtant portés par les mêmes réseaux neuronaux. Plusieurs modèles computationnels du CPF ont été développés, proposant qu'un mécanisme de filtrage dynamique contrôle l'accès aux réseaux du CPF des entrées sensorielles représentées dans d'autres régions cérébrales (O'Reilly, 2006). Certains auteurs suggèrent que la source du filtrage dynamique est constituée par des entrées dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale et qui activent différenciellement les récepteurs de types D1 et D2 selon si la dopamine est libérée de façon tonique ou phasique (Durstewitz et al., 2000 ; Cohen et al., 2002 ; Seamans and Yang, 2004). D'autres auteurs font l'hypothèse d'un équilibre similaire entre le maintien permis par une entrée tonique et l'actualisation résultant d'une entrée phasique, mais leurs modèles proposent que ces entrées proviennent respectivement des voies indirecte et directe des ganglions de la base (O'Reilly and Frank, 2006). Ces deux types de modèles sont biologiquement plausibles. Les effets modulateurs de la dopamine et des ganglions de la base diffèrent cependant par leur étendue et par leur durée. Les ganglions de la base ciblent seulement quelques régions du PFC alors que la dopamine a un effet plus large et étendu. De plus, les effets de la dopamine dans le PFC agiraient à une échelle de temps plus lente que ceux des ganglions de la base (Seamans and Yang, 2004). Les symptômes de persévérance et de distractibilité observés chez les patients préfrontaux seraient ainsi liés à deux aspects du même mécanisme de filtrage dynamique. Selon une autre hypothèse, l'activation et l'inactivation des réseaux du CPF assurant le maintien des représentations résulteraient d'un même input dopaminergique, et les symptômes de persévérance et de distractibilité seraient respectivement dus à un taux trop faible ou trop élevé de dopamine par rapport à un niveau optimal (Dreher et al., 2002b). Il a également été proposé que persévérance et distractibilité soient liées respectivement aux entrées cholinergiques (codant l'évaluation de « l'incertitude attendue ») et noradrénergiques (codant l'estimation de « l'incertitude inattendue ») (Yu and Dayan, 2005). D'après ce modèle, c'est l'équilibre des expressions de ces deux fonctions qui serait crucial, car la

déplétion d'une seule des fonctions entraînerait un déficit plus important que la déplétion des deux.

II.6 Discussion des théories du CPF latéral

Toutes les théories présentées dans ce chapitre posent la question de ce que fait le CPF. Cependant, pratiquement aucune n'émet d'hypothèse sur la question de son recrutement. En effet, il est de nombreuses situations courantes où le « mode par défaut » est compatible avec le but en cours, par exemple lorsque la séquence d'actions menant à ce but a été répétée de nombreuses fois et est ainsi très bien connue (par exemple conduire jusqu'à son travail). En ce cas, le but est-il fortement représenté au niveau du CPF afin de biaiser les représentations en faveur de celles qui sont déjà les plus « fortes » ? Il semble que non. Des expériences ont montré que le niveau de contrôle cognitif exercé varie selon les besoins du but en cours (Botvinick et al., 2001).

Parmi les théories présentées dans ce chapitre, on rencontre deux visions radicalement opposées du codage des représentations par les réseaux du CPF latéral. À une extrémité, la théorie du « codage adaptatif » considère le CPF comme une sorte de tableau noir dédié à la seule représentation temporaire des informations pertinentes mais ne stockant pas d'information de façon permanente. À l'autre extrémité, il est proposé que les réseaux du CPF stockent à long terme les représentations des « complexes d'événements structurés » (Jordan Grafman) ou des « mémoire exécutives » (Joaquin Fuster) et que la sélection des représentations orientées vers un but est réalisée par l'activation temporaire de ces réseaux de mémoire à long terme. Ces deux visions sont compatibles avec une spécialisation au sein du CPF en fonction des propriétés de maintien et d'intégration des réseaux neuronaux et en fonction des connexions établies dans chaque région du CPF avec les régions postérieures.

Enfin, la question du fractionnement du contrôle exercé par le CPF latéral est soulevée par une partie seulement des théories et les modèles proposés sont très différents sur ce point. Le CPF latéral est divisé en plusieurs régions de différentes compositions cytoarchitectoniques, laissant penser que les réseaux neuronaux de chaque région ont des propriétés fonctionnelles distinctes. Les théories du contrôle attentionnel ne font pas particulièrement de prédiction concernant les bases anatomiques d'une éventuelle dissociation entre différents types de contrôle. Les théories de la mémoire de travail proposent bien certaines spécificités au sein du CPF latéral. Seulement la dissociation de Patricia Goldman-

Rakic correspond au domaine perceptuel des informations traitées, et non aux opérations effectuées. Michael Petrides fait l'hypothèse d'une dissociation ventrale-dorsale selon l'opération réalisée (maintien versus manipulation des informations en mémoire de travail). Cependant, le simple maintien d'informations perceptuelles ne semble pas nécessiter le CPF et les activités de maintien sur lesquelles se fondent les théories de la mémoire de travail peuvent résulter de l'intégration de multiples éléments, particulièrement le but de l'épisode comportemental. Ceci pourrait expliquer la discordance des résultats expérimentaux qui ont testé l'hypothèse de Michael Petrides. Les théories du contrôle hiérarchique, elles, font l'hypothèse que les représentations des plans d'action au sein du CPF latéral sont organisées selon leur niveau de complexité et/ou d'intégration temporelle, probablement selon un axe antéro-postérieur. Des études en imagerie soutiennent cette idée, montrant que la partie la plus antérieure du CPF latéral (le cortex frontopolaire, dans l'aire 10 de Brodmann) est spécifiquement engagée durant les processus cognitifs complexes comme l'intégration de plusieurs tâches (Christoff et al., 2001) et la hiérarchisation des buts lors de la planification (Baker et al., 1996). Plus précisément, le cortex frontopolaire est engagé dans la suspension temporaire d'un but principal pour accomplir un but secondaire (Koechlin et al., 1999).

L'objet de notre travail au cours de ma thèse fut de comprendre quels sont ces niveaux de complexité et/ou d'intégration temporelle qui déterminent le fractionnement du contrôle cognitif dans le CPF latéral et de comprendre les relations fonctionnelles entre les régions implémentant ces différents niveaux.

III - Le modèle en cascade du contrôle cognitif

Notre modèle se fonde sur les théories du contrôle cognitif d'après lesquelles le CPF latéral exerce un biais sur la sélection des comportements, et sur les théories du contrôle hiérarchique postulant que le CPF est fonctionnellement organisé selon le niveau de complexité et/ou d'intégration temporelle des représentations. Ce modèle utilise la théorie de l'information pour quantifier le contrôle cognitif nécessaire à la sélection des comportements.

III.1 Quantifier la sélection par la théorie de l'information

Le processus central au contrôle cognitif est la sélection. Le CPF latéral est engagé dans la sélection des plans d'action, des tâches et des actions adaptées au but. La sélection est définie comme un « processus par lequel, à l'intérieur d'un ensemble donné, certains éléments sont choisis, retenus à l'exclusion des autres, en fonction de caractéristiques déterminées, éventuellement impliquées par une certaine fin. » (source : le Trésor de la Langue Française informatisé). En ce sens, la sélection est un processus binaire attribuant à chaque élément une pondération de 1 ou 0. Considérons une situation courante chez les parents de jeunes enfants : leur petit Paul de quelques mois pleure sans cause extérieure apparente. Pour soulager l'enfant, plusieurs actions sont possibles : le nourrir, le bercer, le distraire par un jeu ou lui apporter son lapin en peluche, actions parmi lesquelles les parents doivent faire un choix. Imaginons qu'avant la prise de décision chacune de ces actions soit représentée avec un certain « poids » dépendant de l'apprentissage des parents, par essai-erreur, de l'efficacité de chacune de ces actions lors des précédentes occurrences de cette situation. Si, chaque fois que Paul a pleuré dans le passé, le nourrir s'est révélé efficace, alors cette action est représentée avec un poids de 1 (et les autres actions avec un poids de 0) et sera systématiquement sélectionnée. Si, en revanche, le nourrir s'est révélé efficace seulement dans la moitié des cas et le lapin en peluche s'est révélé efficace dans l'autre moitié des cas, chacune des deux actions sera représentée avec un poids de 1/2 et il sera plus « difficile » pour les parents de décider quelle action tenter en premier.

Cet exemple illustre deux notions essentielles concernant la sélection d'une action. D'abord, les associations entre représentations sont encodées au niveau cérébral avec chacune

une certaine pondération qui dépend des fréquences auxquelles ces associations furent renforcées. Ensuite, la sélection est quantifiable et dépend des poids des associations.

III.1.1 Fréquence des occurrences et activité neuronale

C'est peu après la caractérisation anatomique des synapses que Donald Hebb a fait l'hypothèse que l'activation simultanée de deux neurones a pour effet de renforcer la connexion entre ces neurones (Hebb, 1949). À la même époque, Friedrich Hayek a émis indépendamment la même idée, ajoutant que « les connexions entre systèmes neuronaux correspondant à des stimuli différents finiront par refléter la fréquence relative à laquelle ces différents stimuli sont co-occurents. [...] Le résultat de tout cela sera qu'un système de connexions sera formé qui enregistrera les fréquences relatives avec lesquelles, dans l'histoire de l'organisme, les différents groupes de stimuli internes et externes ont agi ensemble. » (Hayek, 1952).

Ce type d'activité neuronale a été révélé par enregistrement cellulaire dans le CPF latéral du singe. Javier Quintana et Joaquin Fuster ont entraîné des singes à répondre à différents stimuli, une réponse correcte induisant une récompense (deux réponses étaient possibles). Pour certains stimuli, la même réponse était systématiquement récompensée (100% des cas) et les singes pouvaient sélectionner avec certitude la réponse correcte. Pour d'autres stimuli, la réponse correcte (récompensée) variait à travers les essais, c'est-à-dire que l'une des réponses induisait une récompense dans 75% des cas et l'autre réponse dans 25% des cas. Les singes ont beaucoup pratiqué cette tâche avant que soit enregistrée leur activité neuronale. Durant le délai entre stimulus et réponse, certains neurones du CPF latéral avaient une activité qui augmentait de façon linéaire quelle que soit la réponse, avec une pente proportionnelle à la probabilité avec laquelle le stimulus prédisait une récompense (Quintana and Fuster, 1999). Les singes avaient ainsi intégré quelles étaient, pour chaque stimulus, les réponses correctes à chaque essai (signalées par la récompense) et avaient extrait les fréquences d'obtention d'une récompense suivant chaque stimulus. D'autres équipes ont enregistré dans le cortex pariétal des neurones dont l'activité varie selon la probabilité qu'une action particulière soit subséquemment récompensée (Platt and Glimcher, 1999 ; Sugrue et al., 2004). Ainsi, les « valeurs » relatives des actions envisagées seraient encodées au niveau du CPF et du CPP.

Par ailleurs, la « difficulté » de la sélection entre plusieurs options, mesurée par le nombre de choix possibles, active le cortex prémoteur (Marsh et al., 2007), préfrontal latéral (Rowe et al., 2005) ou médian (Forstmann et al., 2006).

III.1.2 Sélection et quantité d'information

Reprenons notre exemple. Paul pleure et, dans cette situation, l'objectif de ses parents est qu'il cesse de pleurer. Ses parents hésitent entre le bercer, lui donner son lapin, jouer avec lui, et le nourrir, chacune de ces actions ayant été également renforcée dans le passé. Imaginons que Paul veuille son copain le lapin en peluche et qu'il ne cessera de pleurer que lorsqu'il l'aura près de lui. Pour ses parents, la sélection d'une des actions est difficile car ils ne savent pas quelle action est la bonne. La théorie de l'information (Shannon, 1949 ; Berlyne, 1957) permet de quantifier l'information nécessaire à la sélection d'une action en la reliant simplement à la probabilité que cette action soit correcte. Ainsi, l'information nécessaire à la sélection de l'action A est :

$$H(A) = -\log_2 p(A)$$

où $p(A)$ représente la probabilité que l'action A soit l'action correcte. Cette probabilité correspond au renforcement relatif de cette action parmi toutes les actions associées à cette situation, c'est-à-dire à la fréquence avec laquelle cette action a été récompensée dans le passé.

Notez qu'ici, et dans toute cette thèse, H désigne une quantité d'information et non une quantité d'entropie. En effet, nous avons choisi d'utiliser la notation I pour désigner la quantité d'information *fournie* par un élément particulier de l'environnement concernant une action donnée et la notation H pour désigner la quantité d'information *nécessaire* à la sélection d'une action donnée.

Revenons à $H(A)$. L'information nécessaire à la sélection de l'action A varie ainsi à l'inverse du renforcement de cette action. Concrètement, si l'action correcte est systématiquement l'action A ($p(A)=1$), alors aucune information supplémentaire n'est nécessaire, et $H(A)=0$. Au contraire, si l'action A n'est que rarement la réponse correcte dans cette situation, alors une grande quantité d'information est nécessaire pour sélectionner l'action A. Mais pourquoi utiliser un logarithme pour quantifier le contrôle ? Claude Shannon

a choisi cette fonction car elle a une propriété d'additivité qui simplifie les calculs et correspond à une notion intuitive. En effet, grâce au logarithme, l'information nécessaire à la sélection de deux actions indépendantes est égale à la somme des informations nécessaires à la sélection de chacune des actions. Cette propriété lui confère également l'invariance d'échelle : quel que soit le renforcement d'une action A, si une action B a un renforcement double alors l'information nécessaire à la sélection de l'action B est une unité de moins que l'information nécessaire à la sélection de l'action A. L'information est dans ce cadre une mesure continue, exprimée en bits, un bit étant l'information nécessaire à la sélection d'une action parmi deux actions également renforcées. Notons que, pour toute valeur de $p(A)$ comprise entre 0 et 1, $H(A)$ a toujours une valeur positive.

Nous savons ainsi quantifier l'information manquante pour la sélection d'une action. Mais Paul pleure toujours et, pour sélectionner une action avec certitude, ses parents ont besoin d'information supplémentaire. Imaginons que Paul, tout en pleurant, tend maintenant les bras vers son lapin. Appelons cela l'événement E. Supposons que, dans le passé et dans la même situation où Paul pleurait, suivant cet événement E, l'action « lui apporter son lapin » (action A) ait été systématiquement récompensée. Le renforcement de l'action A sachant l'événement E est ainsi $p(A|E)=1$, et l'information restant nécessaire à la sélection de l'action A une fois considéré l'événement E est $H(A|E) = -\log_2 p(A|E) = 0$.

L'événement E est donc porteur d'information permettant la sélection de l'action A. On définit la quantité d'information apportée par l'événement E concernant l'action A comme la différence entre l'information nécessaire à la sélection de cette action A avant la considération de l'événement E et l'information nécessaire à la sélection de l'action A en tenant compte de l'événement E :

$$I(A,E) = H(A) - H(A|E) = -\log_2 p(A) + \log_2 p(A|E) = \log_2 \left[\frac{p(A,E)}{p(A)p(E)} \right]$$

On appelle cette information l'information mutuelle entre A et E. Dans notre exemple cette information fut suffisante pour sélectionner l'action A : enfin, Paul ne pleure plus et gazouille gaiement avec son lapin, lui expliquant comme il a hâte que ses parents comprennent mieux son langage.

Dans cet exemple, nous faisons l'hypothèse que les parents attendent d'avoir toute l'information nécessaire à la sélection d'une action avec certitude. Cette hypothèse est

évidemment extrêmement restrictive, car il est fréquent que nous prenions des décisions avant d'avoir collecté toute l'information nécessaire, ce qui permet d'agir plus vite, d'apprendre en explorant les différentes possibilités et de gérer les situations changeantes et incertaines. Ces situations bien plus écologiques sont étudiées au moyen des théories de la décision, ce qui dépasse largement le cadre de ma thèse. Ainsi, dans le travail que nous vous présentons ici, nous étudions uniquement les situations dans lesquelles le comportement est complètement déterminé par un objectif et par les informations de l'environnement.

III.1.3 Généralisation

Dans l'exemple précédent nous avons un objectif (que Paul cesse de pleurer) qui définissait l'ensemble des actions possibles, chacune ayant un certain renforcement assimilé à la probabilité qu'elle soit sélectionnée spontanément. La considération d'un seul signal (Paul tend les bras vers son lapin) fournissait l'information suffisante pour la sélection d'une action parmi les actions possibles. Nous allons maintenant étudier une situation dans laquelle la considération de plusieurs signaux est nécessaire à la sélection d'une action, chacun des signaux apportant une certaine quantité d'information.

Considérons un ensemble d'actions $\{a_i, 1 \leq i \leq n\}$, chacune étant sélectionnée avec une fréquence relative $p(a_i)$. Considérons l'action a , qu'il est possible de sélectionner de façon certaine en utilisant les informations fournies par l'environnement. La quantité d'information nécessaire à la sélection de l'action a parmi les actions de l'ensemble $\{a_i\}$ est :

$$H(a) = - \log_2 p(a)$$

Une partie de cette information nécessaire à la sélection de l'action a peut être apportée par un signal s . L'information apportée par le signal s pour la sélection de l'action a est définie comme l'information mutuelle entre a et s :

$$I(a,s) = \log_2 \left[\frac{p(a,s)}{p(a)p(s)} \right]$$

s est porteur d'information concernant l'action a si et seulement si a et s ne sont pas indépendants, c'est-à-dire $p(a,s) \neq p(a)p(s)$. L'information qui reste nécessaire à la sélection de l'action a, après considération du signal s, est :

$$H(a|s) = - \log_2 p(a|s)$$

Si le signal s n'apporte pas suffisamment d'information pour sélectionner l'action a, alors $H(a|s) > 0$ et un autre signal de l'environnement doit être utilisé. Considérons un tel signal c. L'information apportée par le signal c pour la sélection de l'action a, après considération du signal s, est définie comme l'information mutuelle entre a et c sachant s :

$$I(a,c|s) = \log_2 \left[\frac{p(a,c|s)}{p(a|s)p(c|s)} \right]$$

L'information qui reste nécessaire à la sélection de l'action a, après considération des signaux s et c, est :

$$H(a|s,c) = - \log_2 p(a|s,c)$$

Si les signaux s et c n'apportent pas suffisamment d'information pour sélectionner l'action a, alors $H(a|s,c) > 0$, et un autre signal de l'environnement doit être utilisé.

Il est ainsi possible de décomposer la quantité d'information nécessaire à la sélection de l'action a en l'exprimant en fonction des quantités d'information apportées par des signaux successifs. Considérant successivement des signaux s, c et u, nous pouvons écrire $H(a)$ comme :

$$H(a) = I(a,s) + H(a|s)$$

$$H(a) = I(a,s) + I(a,c|s) + H(a|s,c)$$

$$H(a) = I(a,s) + I(a,c|s) + I(a,u|s,c) + H(a|s,c,u)$$

Cette décomposition permet ainsi théoriquement de prendre en compte une infinité de signaux nécessaires à la sélection de l'action a, et d'exprimer $H(a)$ comme la somme d'une infinité de

termes, chaque terme correspondant à l'information apportée par un élément particulier de l'environnement.

Supposons que toute l'information nécessaire à la sélection de l'action a soit apportée par trois signaux successifs s , c et u . Ainsi, $H(a|s, c, u) = 0$, et

$$H(a) = I(a,s) + I(a,c|s) + I(a,u|s,c)$$

La théorie de l'information permet donc (1) de quantifier l'information nécessaire à la sélection d'une action et (2) de décomposer cette information en somme des informations apportées par différents signaux de l'environnement. Notons que l'ordre de traitement de deux signaux successifs est ici déterminant pour la quantité d'information apportée par ces signaux : la sommation de l'information rend compte d'un traitement ordonné. En effet, l'information apportée par le signal c concernant l'action a n'est considérée qu'après avoir considéré l'information apportée par le signal s . Toutefois, l'ordre de traitement des signaux s et c , s'il influe sur les quantités d'information apportées par ces deux signaux, n'influe pas sur la quantité d'information apportée par d'autres signaux. En d'autres termes, $I(a,s) \neq I(a,s|c)$ et $I(a,c) \neq I(a,c|s)$, mais $H(a|s,c)$ ne varie pas avec l'ordre de traitement des signaux s et c . De plus, le traitement ordonné des signaux de l'environnement implique qu'un signal ne sera considéré que si les signaux considérés précédemment n'apportent pas une quantité d'information suffisante à la sélection d'une action, c'est-à-dire s'il demeure une incertitude au niveau de la sélection de l'action. Sur le plan biologique, ce fonctionnement est adapté car il économise les ressources. Cependant, lorsque plusieurs signaux environnementaux sont présentés de façon simultanée, le traitement ordonné est plus efficace si l'on sait reconnaître à chaque étape quel signal est porteur de la plus grande quantité d'information.

III.2 Principe d'organisation du CPF latéral

Notre hypothèse est que le CPF latéral présente une organisation hiérarchique où chaque région implémente un niveau de sélection spécifique. Si cette hypothèse est vraie, il est théoriquement possible de caractériser ces régions en faisant varier indépendamment la quantité d'information apportée par des signaux de l'environnement à chacun des niveaux. Mais quels sont ces différents niveaux de sélection des actions ? Dans les travaux que nous présentons dans cette thèse nous testons l'hypothèse que l'organisation fonctionnelle du CPF

latéral est liée aux niveaux d'intégration temporelle des représentations utiles à la sélection des actions.

Dans cette partie nous commencerons par présenter le modèle en cascade du contrôle cognitif (Koechlin et al., 2003 ; Koechlin, 2007). Ensuite nous étudierons comment le modèle en cascade rend compte de la sélection préparatoire des représentations liées à l'action. Enfin nous décrirons le protocole expérimental qui nous a permis de valider ce modèle chez des sujets sains au moyen de l'IRMf.

III.2.1 Dissociation fonctionnelle entre cortex prémoteur et CPF : contrôle sensoriel et contrôle cognitif

Les données présentées dans les chapitres précédents s'accordent sur le fait que le CPF n'est pas nécessaire à la sélection stéréotypée des actions. La sélection d'une action pleinement conditionnée par l'apparition d'un stimulus repose en effet sur les régions prémotrices (Wise, 1985).

Considérons toujours le même ensemble d'actions $\{a_i\}$, parmi lesquelles l'action a . Considérons que les informations fournies par l'environnement permettent la sélection de cette action. Si un stimulus s apparaît, nous pouvons écrire :

$$H(a) = I(a,s) + H(a|s)$$

Le cortex prémoteur implémenterait la sélection de l'action a à partir du stimulus s , mesurée par l'information mutuelle $I(a,s)$. Ainsi, $I(a,s)$ correspond au *contrôle sensoriel* de l'action a . Si le stimulus s permet seul la sélection de l'action a , alors $H(a) = I(a,s)$, et $H(a|s)$ est nul. Le *contrôle sensoriel* exercé par le cortex prémoteur serait alors suffisant pour sélectionner l'action a .

Si l'information portée par le stimulus s n'est pas suffisante pour sélectionner l'action a , c'est-à-dire si $H(a|s) > 0$, alors la quantité d'information $H(a|s)$ est nécessaire pour sélectionner l'action a en supplément de l'information portée par le stimulus s . Cela correspond à la notion du *contrôle cognitif*, défini comme l'utilisation d'informations contextuelles pour biaiser la sélection des actions (Miller and Cohen, 2001). Nous proposons ici une définition quantitative du *contrôle cognitif*, mesurant la quantité d'information

nécessaire à la sélection d'une action sachant le stimulus. Le *contrôle cognitif* serait implémenté au niveau du CPF latéral.

L'information nécessaire à la sélection d'une action serait donc égale à la somme du *contrôle sensoriel* et du *contrôle cognitif*, implémentés respectivement au niveau du cortex prémoteur et au niveau du CPF latéral.

III.2.2 Niveaux d'intégration temporelle dans le CPF latéral : contrôle contextuel et contrôle épisodique

Une des principales divisions fonctionnelles au sein du lobe frontal est entre les régions motrices primaires (BA 4) situées au niveau du sillon central, les régions prémotrices (BA 6) situées au niveau du gyrus précentral et les régions préfrontales situées en avant du sillon précentral. Cette division correspond à une spécificité architectonique comme fonctionnelle de chacune de ces zones. Les théories du contrôle hiérarchique font l'hypothèse que les hiérarchies de représentations exécutives font intervenir, au plus bas niveau, les régions motrices sélectionnant les mouvements élémentaires, puis les régions prémotrices sélectionnant des actions basiques et enfin les régions préfrontales sélectionnant les plans d'action plus complexes ou nécessitant d'intégrer différentes informations de l'environnement (Fuster, 2002a ; Grafman, 2002). Suivant cette spécialisation fonctionnelle établie, nous pouvons formuler l'hypothèse que le CPF latéral est lui-même organisé fonctionnellement selon l'axe antéro-postérieur.

Nous voulions ainsi tester l'hypothèse que le CPF latéral est organisé selon l'axe antéro-postérieur en régions implémentant des niveaux de *contrôle cognitif* distincts selon leur degré d'intégration temporelle des représentations utiles à la sélection de l'action. Pour cela, nous distinguons au sein du contrôle cognitif deux types de contrôle. Au premier niveau le *contrôle contextuel*, qui utilise l'information apportée par des signaux contextuels immédiats pour la sélection d'une action (dimension synchronique). Au niveau supérieur le *contrôle épisodique*, qui utilise l'information apportée par des signaux passés (distants dans le temps) pour la sélection d'une action (dimension diachronique). Si l'on nomme c un signal contextuel immédiat et u un signal passé, l'information nécessaire à la sélection de l'action a au moment de la présentation du stimulus s est :

$$H(a) = I(a,s) + I(a,c|s) + I(a,u|s,c) + H(a|s,c,u)$$

avec $I(a,s)$ mesurant le contrôle sensoriel,
 $I(a, c|s)$ mesurant le contrôle contextuel
 $I(a,u|s,c)$ mesurant le contrôle épisodique.

$H(a|s,c,u)$ mesure l'information nécessaire à la sélection de l'action a sachant les signaux s , c et u . Comme nous nous plaçons dans une situation où l'action a peut être sélectionnée avec certitude à partir de l'information portée par les signaux de l'environnement s , c et u , $H(a|s,c,u)$ est nul.

Ainsi, $H(a) = I(a,s) + I(a,c|s) + I(a,u|s,c)$. Ceci équivaut à dire que l'information nécessaire à la sélection de l'action a est égale à la somme des informations liées au *contrôle sensoriel*, au *contrôle contextuel* et au *contrôle épisodique*.

Ce fractionnement du contrôle nécessaire à la sélection de l'action nous permet d'établir un modèle quantitatif et prédictif formalisant l'idée que le contrôle cognitif est organisé comme une cascade de processus de contrôle « top-down » dans laquelle chaque niveau utilise des informations spécifiques pour sélectionner les représentations pertinentes au niveau inférieur. Dans ce modèle en cascade, chaque niveau de contrôle est engagé dans la sélection de l'action uniquement lorsque l'information traitée par les niveaux inférieurs n'est pas suffisante.

De nombreuses études de neuroimagerie ont étudié l'engagement du CPF latéral dans le contrôle cognitif. Se fondant sur une distinction intuitive entre conditions demandant un « haut » niveau de contrôle cognitif et conditions demandant un « bas » niveau de contrôle cognitif, ces études ont montré que l'activité du CPF latéral augmentait avec le niveau de contrôle cognitif exercé (Barber and Carter, 2005 ; Crone et al., 2006 ; Braver et al., 1997). Le modèle présenté ici permettant de quantifier la quantité de contrôle demandé à chaque niveau, nous faisons l'hypothèse que le signal BOLD enregistré par IRMf varie linéairement avec la quantité de contrôle exercé localement.

D'après ces hypothèses, si l'on fait varier indépendamment les trois types d'information, alors nous devrions caractériser trois régions dans le cortex frontal latéral,

disposées selon un axe antéro-postérieur, qui montreraient des profils d'activation distincts (Fig. 1) :

- le cortex prémoteur dont l'activité varierait avec la quantité d'information $I(a,s)$ utilisée par le *contrôle sensoriel* pour sélectionner l'action.
- la partie postérieure du CPF latéral dont l'activité varierait avec la quantité d'information $I(a,c|s)$ apportée par des signaux contextuels immédiats c et utilisée par le *contrôle contextuel* pour biaiser la sélection de l'action au niveau du cortex prémoteur.
- la partie antérieure du CPF latéral dont l'activité varierait avec la quantité d'information $I(a,u|s,c)$ apportée par un signal passé u et utilisée par le *contrôle épisodique* pour biaiser les représentations au niveau juste inférieur, dans la partie postérieure du CPF latéral.

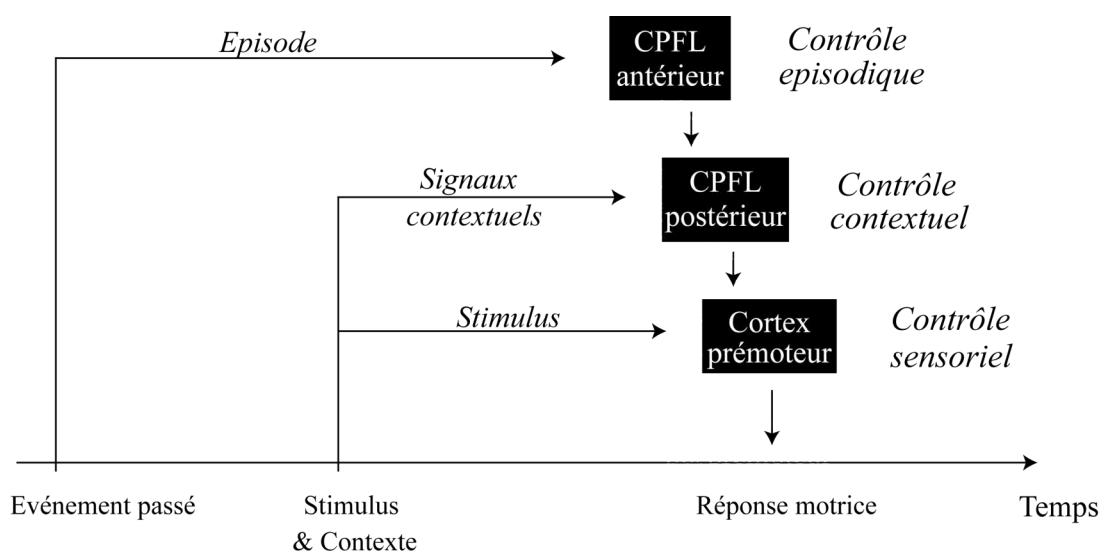


Figure 1. *Modèle en cascade du contrôle cognitif implémenté dans les régions frontales latérales. CPFL : Cortex préfrontal latéral.*

III.2.3 Sélection préparatoire des représentations

Par souci de simplicité, le modèle en cascade décrit ci-dessus se place à l'instant où l'exécution immédiate d'une action est requise. À cet instant, l'information apportée par le stimulus serait d'abord utilisée puis, si une action ne peut être sélectionnée en considérant le seul stimulus, alors l'information apportée par le contexte immédiat puis par une instruction passée seraient utilisées, jusqu'à ce que soit collectée la quantité d'information nécessaire à la sélection d'une action. Cependant, avant même qu'une action soit requise, il est possible que

les représentations liées à l'action dans le CPF latéral soient déjà affectées par le contrôle cognitif exercé en préparation de l'exécution d'une action.

Il est connu que la sélection d'une action parmi plusieurs actions possibles peut avoir lieu avant que son exécution soit demandée (Wise, 1985). Si l'information nécessaire à la sélection de l'action a , $H(a)$, est disponible avant la présentation du stimulus (qui signale qu'une réponse est requise), alors la sélection de l'action peut avoir lieu en préparation de son exécution.

Considérons une tâche, définie comme une application donnée entre un ensemble de stimuli et un ensemble de réponses. Dans le cadre d'une tâche spécifique, l'information portée par un stimulus est suffisante pour sélectionner la réponse correspondante. Lorsque l'information liée à un stimulus n'est pas suffisante pour sélectionner une action, le contrôle cognitif est engagé pour spécifier la tâche à effectuer. On peut ainsi identifier la sélection d'une tâche au contrôle cognitif exercé par le CPF latéral pour biaiser au niveau du cortex prémoteur la sélection des réponses aux stimuli. D'après le modèle en cascade, les tâches sont sélectionnées au niveau de la partie postérieure du CPF latéral, et seulement elle si la tâche est sélectionnée d'après des signaux immédiats, tandis que la partie antérieure du CPF latéral intervient si la tâche est sélectionnée d'après des signaux temporellement distants.

La notion de tâche n'est pas nécessaire pour décrire le contrôle cognitif exercé lorsqu'une action est immédiatement requise en réponse à un stimulus. Cette notion permet cependant de « libérer » le contrôle cognitif de la connaissance du stimulus et ainsi de considérer qu'il peut être exercé avant qu'un stimulus ne soit présenté. En effet, lorsque plusieurs tâches peuvent être exécutées sur un même stimulus, la connaissance de la tâche à effectuer sur un stimulus avant la présentation de celui-ci réduit significativement le temps de réponse au stimulus (Meiran and Marciano, 2002 ; Monsell et al., 2003). Cela montre que le contrôle cognitif peut être engagé en préparation de l'apparition du stimulus. En revanche, si le stimulus présenté ne fait partie que d'une seule tâche et n'est ainsi associé qu'à une seule réponse, alors ce stimulus est porteur de toute l'information nécessaire à la sélection d'une réponse et le contrôle cognitif est inutile. Nous considérerons donc les cas où plusieurs tâches peuvent être effectuées sur un même stimulus.

Considérons que l'information nécessaire à la sélection de l'action a est apportée par le stimulus s et par la connaissance de la tâche t . Nous pouvons exprimer l'information nécessaire à la sélection de l'action a comme suit :

$$H(a) = I(a,s) + I(a,t|s) + H(a|s,t)$$

Par définition de la tâche, les informations apportées par le stimulus et par la connaissance de la tâche sont suffisantes pour sélectionner l'action a . $H(a|s,t)$ est donc nul.

Nous pouvons exprimer $I(a,t|s)$ de la façon suivante :

$$I(a,t|s) = H(t|s) - H(t|a,s)$$

$H(t|s)$ correspond à l'information nécessaire à la sélection de la tâche t sachant le stimulus. On peut décomposer $H(t|s)$ en $H(t|s) = H(t) - I(t,s)$. $I(t,s)$ correspond à l'information portée par le stimulus concernant la tâche. En effet, il n'est nécessaire de sélectionner une tâche que si le stimulus appartient à plusieurs tâches induisant des réponses différentes. Plaçons-nous dans un cadre où chaque stimulus peut être traité selon les mêmes tâches, de façon que $I(t,s)$ soit nul. Dans ce cas, nous pouvons écrire $H(t|s) = H(t)$.

$H(t|a,s)$ correspond à la congruence entre les tâches sur ce stimulus. En effet, si par toutes les tâches possibles sur le stimulus s , l'action associée à s est l'action a , alors il est possible de sélectionner l'action a sans considérer l'information concernant la tâche. Plus la congruence est grande, plus l'information apportée par la connaissance de la tâche pour la sélection de l'action est réduite.

Nous pouvons donc exprimer l'information nécessaire à la sélection de la réponse a des deux façons suivantes :

$$(1) H(a) = I(a,s) + H(a|s)$$

$$(2) H(a) = H(t) + I(a,s) - H(t|a,s)$$

L'équation (1) rend compte d'un traitement ordonné des signaux perceptuels : d'abord le stimulus est considéré puis, s'il ne suffit pas à sélectionner une réponse, les signaux contextuels présents et passés sont à leur tour considérés. L'information $H(a|s)$ est une mesure

du contrôle cognitif lorsqu'il est exercé de façon réactive, c'est-à-dire une fois que le stimulus apparaît, si la sélection d'une action à partir du seul stimulus donne naissance à un conflit.

L'équation (2) rend compte d'un traitement indépendant des signaux permettant la sélection de la tâche et du stimulus : l'information nécessaire à la sélection de la tâche t , $H(t)$, est ainsi indépendante de l'information apportée par le stimulus. Cela implique que si l'information $H(t)$ est apportée par un signal qui précède l'apparition du stimulus, alors cette information peut être utilisée immédiatement pour préparer la tâche en attendant l'apparition du stimulus. L'information $H(t)$ est une mesure du contrôle cognitif qui peut être exercé de façon proactive, c'est-à-dire avant que l'apparition d'un stimulus n'induisse un conflit au niveau de l'action à sélectionner. Exercer le contrôle cognitif de façon proactive permet de réduire l'interférence due aux tâches non pertinentes qui sont activées par la présentation du stimulus, ce qui réduit le conflit entre les réponses possibles et réduit ainsi le nombre d'erreurs. Le contrôle proactif permet également l'exécution d'une tâche pertinente mais très peu renforcée, face à une tâche non pertinente mais automatique comme dans la tâche de Stroop (Stroop, 1935). En effet, dans ce type de tâche, le stimulus seul induit peu de conflit car la tâche automatique est bien plus fortement représentée que toutes les autres tâches possibles. La seule détection du conflit ne peut ainsi pas expliquer le recrutement du contrôle cognitif qui, dans ce cas, serait exercé de façon proactive sur la base d'une instruction préalable.

Le contrôle cognitif exercé de façon proactive est plus coûteux que le contrôle réactif. L'une des raisons est qu'il ne permet pas d'anticiper le niveau de congruence $H(t|a,s)$ qui dépend du stimulus. Ainsi, pour un même stimulus, la quantité d'information qui serait utilisée par un contrôle uniquement proactif est supérieure de $H(t|a,s)$ à la quantité d'information qui serait utilisée par un contrôle uniquement réactif. Mais le contrôle proactif permet une plus grande résistance à l'interférence due aux tâches non pertinentes.

Contrôle proactif et contrôle réactif ne sont cependant pas mutuellement exclusifs et il est suggéré que le contrôle cognitif exercé pour la sélection d'une action est en partie proactif et en partie réactif. Une théorie approfondie de l'engagement des processus associés au contrôle proactif et au contrôle réactif a été développée par Todd Braver (Braver et al., 2007).

En suivant l'idée que le CPF latéral est organisé selon le niveau d'intégration temporelle des événements traités, nous faisons l'hypothèse que le contrôle contextuel et le contrôle épisodique, lorsqu'ils sont exercés en préparation de l'apparition du stimulus,

engagent les mêmes régions que durant l'exécution, c'est-à-dire respectivement la partie postérieure du CPF latéral et la partie antérieure du CPF latéral.

III.2.4 Validation du modèle en cascade : protocole expérimental

Pour tester ce modèle en cascade, nous avons construit deux expériences d'IRMF. Dans chaque expérience, un essai consistait en la présentation d'un stimulus auquel les sujets devaient répondre en appuyant sur un bouton-poussoir. L'information nécessaire à la sélection d'une réponse à chaque stimulus était apportée par le stimulus lui-même, par un signal contextuel présenté simultanément avec le stimulus et par une instruction présentée avant chaque série de stimuli.

Dans l'expérience motrice, nous avons fait varier la quantité d'information nécessaire au contrôle sensoriel et la quantité d'information nécessaire au contrôle épisodique. Dans certaines conditions, le contrôle sensoriel pouvait être exercé en préparation de l'apparition des stimuli sur la base d'une instruction présentée avant la série de stimuli. Dans toutes les conditions, chaque stimulus portait l'information nécessaire au contrôle sensoriel. Les sujets avaient ainsi la possibilité, mais pas l'obligation, de préparer une réponse avant l'apparition des stimuli.

Dans l'expérience "tâches", nous avons fait varier la quantité d'information nécessaire au contrôle contextuel et la quantité d'information nécessaire au contrôle épisodique. Dans certaines conditions, le contrôle contextuel pouvait être exercé en préparation de l'apparition des stimuli sur la base d'une instruction présentée avant la série de stimuli. Dans toutes les conditions, un signal contextuel présenté simultanément avec chaque stimulus portait l'information nécessaire au contrôle contextuel. Les sujets avaient ainsi la possibilité, mais pas l'obligation, de préparer une tâche avant l'apparition des stimuli.

Dans les deux expériences l'information nécessaire au contrôle épisodique, par définition, était toujours portée par une instruction précédant la série de stimuli.

Chaque condition expérimentale consistait en une combinaison particulière des quantités d'information nécessaires au contrôle sensoriel, au contrôle contextuel et au contrôle épisodique. Les essais étaient présentés par séries de douze, chaque série étant précédée d'une instruction. Chaque bloc (instruction + essais) correspondait à une condition expérimentale

spécifique. Pour chaque condition nous avons moyenné à travers les essais les quantités d'information nécessaires pour chaque type de contrôle en contrôlant les facteurs de non intérêt. Les sujets ayant appris lors des sessions d'entraînement les contingences entre facteurs des expériences, les probabilités d'occurrence des différents signaux et des différentes réponses sont identifiées aux fréquences de ces occurrences apprises avant l'expérience d'IRMf.

Ainsi, pour chaque condition :

- la quantité d'information totale nécessaire à la sélection des réponses est calculée comme

$$H(A) = \frac{1}{12} \sum_{essais} h(a) = \frac{1}{12} \sum_{essais} -\log_2 p(a)$$

- la quantité d'information permettant la préparation des réponses, apportée par l'instruction pour la sélection des réponses est calculée comme

$$I(A,U) = \frac{1}{12} \sum_{essais} I(a,u) = \frac{1}{12} \sum_{essais} \log_2 \left[\frac{p(a,u)}{p(a)p(u)} \right]$$

- la quantité d'information liée au *contrôle sensoriel*, apportée par les stimuli pour la sélection des réponses est calculée comme

$$I(A,S) = \frac{1}{12} \sum_{essais} I(a,s) = \frac{1}{12} \sum_{essais} \log_2 \left[\frac{p(a,s)}{p(a)p(s)} \right]$$

- la quantité d'information permettant la préparation des tâches, apportée par l'instruction pour la sélection proactive des tâches est calculée comme

$$I(T,U) = \frac{1}{12} \sum_{essais} I(t,u) = \frac{1}{12} \sum_{essais} \log_2 \left[\frac{p(t,u)}{p(t)p(u)} \right]$$

- la quantité d'information liée au *contrôle contextuel*, apportée par les signaux contextuels accompagnant les stimuli pour la sélection des réponses, connaissant les stimuli, est calculée comme

$$I(A,C|S) = \frac{1}{12} \sum_{essais} I(a,c | s) = \frac{1}{12} \sum_{essais} \log_2 \left[\frac{p(a,c | s)}{p(a | s)p(c | s)} \right]$$

- la quantité d'information liée au *contrôle épisodique*, apportée par l'instruction pour la sélection des réponses, connaissant les stimuli et les signaux contextuels, est calculée comme

$$I(A,U|S,C) = \frac{1}{12} \sum_{essais} I(a,u | s,c) = \frac{1}{12} \sum_{essais} \log_2 \left[\frac{p(a,u | s,c)}{p(a | s,c)p(u | s,c)} \right]$$

Dans l'expérience motrice, la quantité d'information nécessaire au *contrôle sensoriel* variait entre les conditions « une réponse » et les conditions « deux réponses ». Dans l'expérience tâches, la quantité d'information nécessaire au *contrôle contextuel* variait entre les conditions « une tâche » et les conditions « deux tâches ». Dans les deux expériences, la quantité d'information nécessaire au contrôle épisodique variait entre les conditions « associations fixes » et les conditions « associations variables ».

Expérience motrice

Les stimuli étaient des disques de couleur, et les sujets devaient répondre aux stimuli en pressant un bouton parmi deux boutons placés l'un sous leur pouce gauche et l'autre sous leur pouce droit (Fig. 2). Les instructions présentées avant chaque série de stimuli indiquaient aux sujets quels stimuli seraient présentés et quelles associations entre stimuli et réponses devaient être utilisées. Des distracteurs étaient présentés parmi les stimuli (chaque série étant composée de 2/3 de stimuli et 1/3 de distracteurs). Les sujets avaient reçu l'instruction de ne pas répondre aux distracteurs. L'ordre des stimuli et des distracteurs était déterminé de façon pseudo aléatoire, et les relations de 1^{er} ordre étaient contrôlées à travers les séries. Dans cette expérience, les stimuli ne sont pas accompagnés de signaux contextuels.

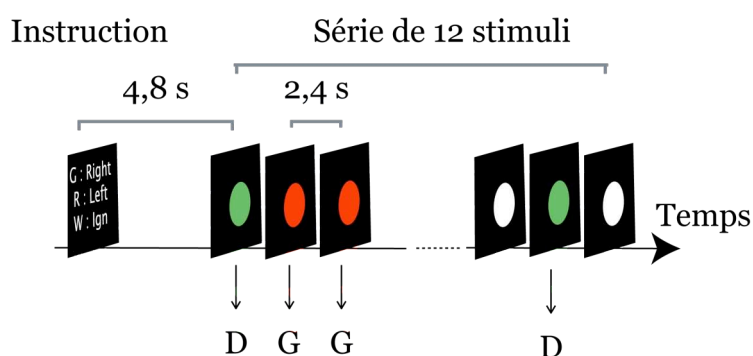


Figure 2. Exemple de déroulement d'un bloc, composé d'une instruction suivie d'une série de stimuli. D : réponse droite, G : réponse gauche.

Dans les conditions « une réponse », une seule réponse devait être donnée à un seul type de stimulus (condition go/no go). L'instruction présentée avant chaque série de stimuli indiquait quel type de stimulus serait présenté de façon entremêlée avec des distracteurs et permettait ainsi aux sujets de sélectionner à l'avance la seule réponse qu'ils devaient donner à travers la série de stimuli (c'est-à-dire, $I(A,U) = 1$ bit). L'apparition des stimuli indiquait alors simplement quand la réponse préparée devait être exécutée (c'est-à-dire, $I(A,S) = 0$ bit).

Dans les conditions « deux réponses », deux réponses différentes étaient associées à deux stimuli distincts présentés à des fréquences égales. L'instruction présentée avant chaque série de stimuli indiquait que les deux réponses pourraient être demandées et ne permettait ainsi pas la préparation d'une réponse particulière (c'est-à-dire $I(A,U) = 0$ bit). L'information nécessaire à la sélection de chaque réponse était ainsi apportée par les seuls stimuli (c'est-à-dire $I(A,S) = 1$ bit).

Dans toutes les conditions de l'expérience motrice, un bit de l'information nécessaire à la sélection des actions était ainsi apporté soit par l'instruction, soit par chaque stimulus (Fig. 3).

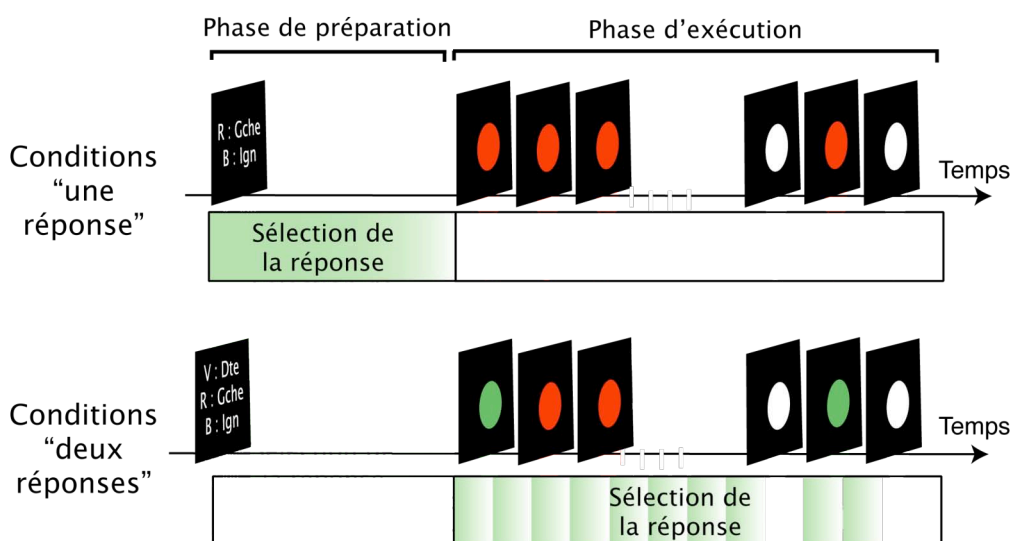


Figure 3. Disponibilité de l'information nécessaire à la sélection de la réponse. **(Haut)** Dans les conditions « une réponse », cette information est déjà fournie par l'instruction. **(Bas)** Dans les conditions « deux réponses », cette information est fournie par chaque stimulus.

Comme la réponse associée à chaque stimulus était la même à travers les conditions « associations fixes », le *contrôle sensoriel* était suffisant pour sélectionner la réponse à chaque essai et le besoin de contrôle épisodique était nul dans ces conditions ($I(A,U|S) = 0$ bit).

Les réponses induites par les mêmes stimuli étaient en revanche variables d'une condition à l'autre à travers les conditions « associations variables » et les sujets avaient besoin, pour chaque série de stimuli, d'être informés des associations stimulus-réponse à utiliser pour répondre à chaque stimulus. Cette information était apportée par l'instruction et utilisée par le *contrôle épisodique*. La quantité d'information liée au contrôle épisodique variait avec la fréquence à laquelle chaque stimulus était associé à cette réponse à travers l'expérience ($I(A,U|S = 1$ ou 2 bits selon les conditions) (Fig. 4).

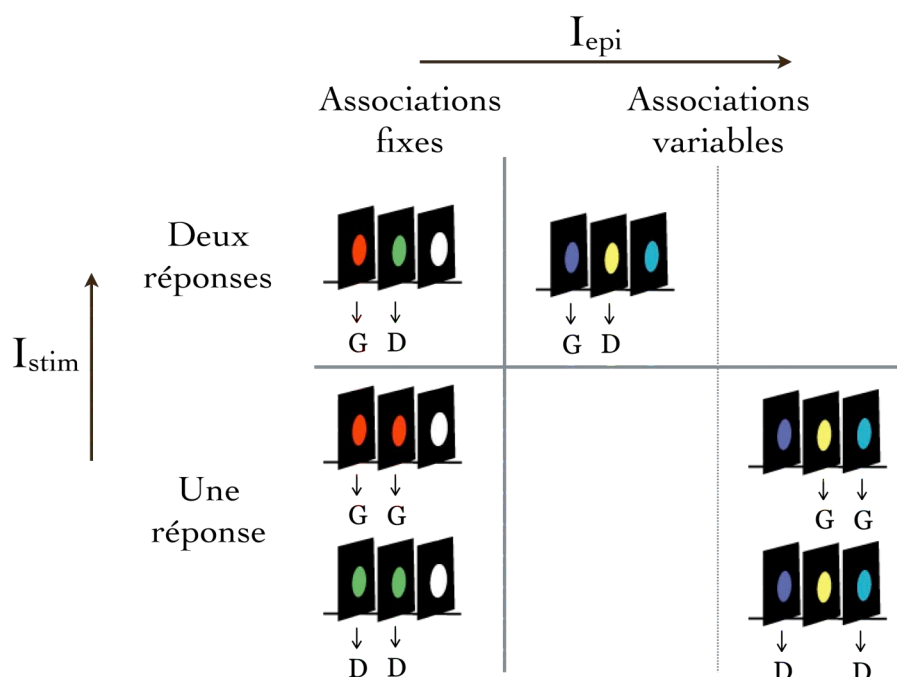


Figure 4. Conditions expérimentales de l'expérience motrice. Chaque triplet représente les stimuli rencontrés dans une condition, et dessous sont indiquées les réponses associées (G : gauche ; D : droite). $I_{stim} = I(A,S)$, quantité d'information apportée par chaque stimulus pour la sélection de la réponse. $I_{epi} = I(A,U|S)$, quantité d'information liée à l'épisode.

Expérience tâches (task experiment)

Les stimuli étaient des lettres de l'alphabet appartenant à l'ensemble {a, e, i, o, u, y, b, d, g, k, t, A, E, I, O, U, Y, B, D, G, K, T} présentées avec des fréquences égales. Les signaux contextuels étaient les couleurs des lettres. La couleur de chaque lettre indiquait laquelle de deux tâches de catégorisation (tâche 1 : voyelle/consonne, tâche 2 : majuscule/minuscule) les sujets devaient exécuter sur la lettre présentée (Fig. 5). Les sujets répondaient à chaque stimulus en pressant un bouton selon sa catégorie. Pour chaque tâche, les stimuli appartenaient à chaque catégorie avec une fréquence égale (0,5). Ainsi, la quantité d'information nécessaire au contrôle sensoriel était constante à travers toute l'expérience (c'est-à-dire, $I(A,S) = 1$ bit). Les instructions présentées avant chaque série de stimuli indiquaient aux sujets quelles seraient les couleurs des lettres présentées et quelles associations entre couleurs et tâches devaient être utilisées. Des distracteurs étaient également présentés et consistaient en des lettres dont la couleur n'était associée à aucune tâche et auxquelles les sujets devaient répondre en appuyant sur le bouton de gauche (chaque série

était composée de 2/3 de stimuli ayant une couleur valide et de 1/3 de distracteurs). L'ordre des stimuli ayant une couleur valide et des distracteurs était déterminé de façon pseudo aléatoire et les relations de 1^{er} ordre étaient contrôlées à travers les séries. Ce protocole satisfait aux conditions d'application du modèle décrit plus haut. Tout d'abord, à chaque stimulus est associé le même nombre de tâches (c'est-à-dire $H(t|s) = H(t)$). De plus, chaque série contient le même nombre de stimuli congruents (pour lesquels les deux tâches induisent la même réponse : $H(t|s,a)=1$) et de stimuli incongruents (pour lesquels les deux tâches induisent des réponses différentes : $H(t|s,a)=0$) ; la congruence $H(t|a,s)$ a ainsi la même moyenne pour chaque série de stimuli.

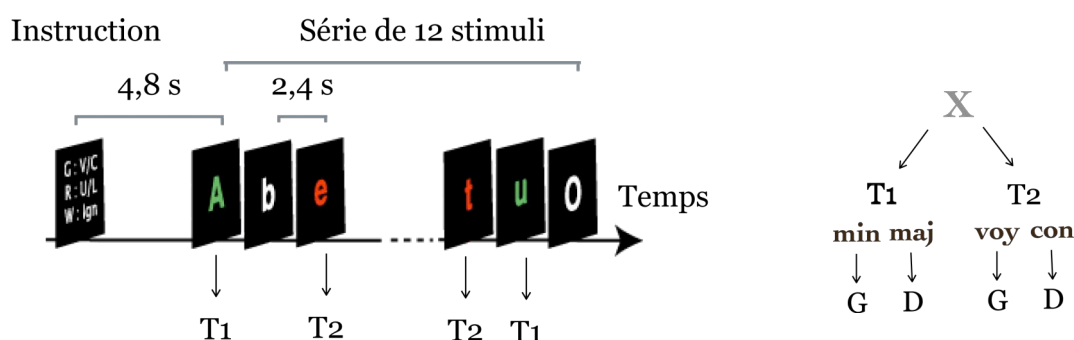


Figure 5. (Gauche) Exemple de déroulement d'un bloc de l'expérience tâches, composé d'une instruction suivie d'une série de stimuli. **(Droite)** Associations entre stimuli et réponses correspondant à chacune des tâches. T1: tâche 1, T2 : tâche 2, min : minuscule, maj : majuscule, voy : voyelle, con : consonne, D : droite, G : gauche.

Dans les conditions « une tâche », les stimuli n'avaient qu'une couleur et les sujets devaient donc effectuer une seule tâche au cours de chaque série. L'instruction présentée avant chaque série de stimuli indiquait quelle couleur accompagnerait les stimuli et permettait ainsi aux sujets de sélectionner à l'avance la seule tâche qu'ils devaient exécuter à travers la série de stimuli (c'est-à-dire $I(T,U) = 1$ bit). L'apparition des stimuli colorés indiquait alors simplement quand la tâche préparée devait être exécutée (c'est-à-dire $I(A,C|S) = 0$ bit).

Dans les conditions « deux tâches », deux tâches différentes étaient associées à deux couleurs distinctes présentées à des fréquences égales. L'instruction présentée avant chaque série de stimuli indiquait que les deux tâches pourraient être demandées et ne permettait ainsi pas la préparation d'une tâche particulière (c'est-à-dire $I(T,U) = 0$ bit). L'information nécessaire à la sélection de chaque tâche était ainsi apportée par les seules couleurs des stimuli (c'est-à-dire $I(A,C|S) = 1$ bit).

Ainsi, dans toutes les conditions de l'expérience tâches, un bit de l'information nécessaire à la sélection des tâches était apporté soit par l'instruction soit par les couleurs des stimuli (Fig. 6).

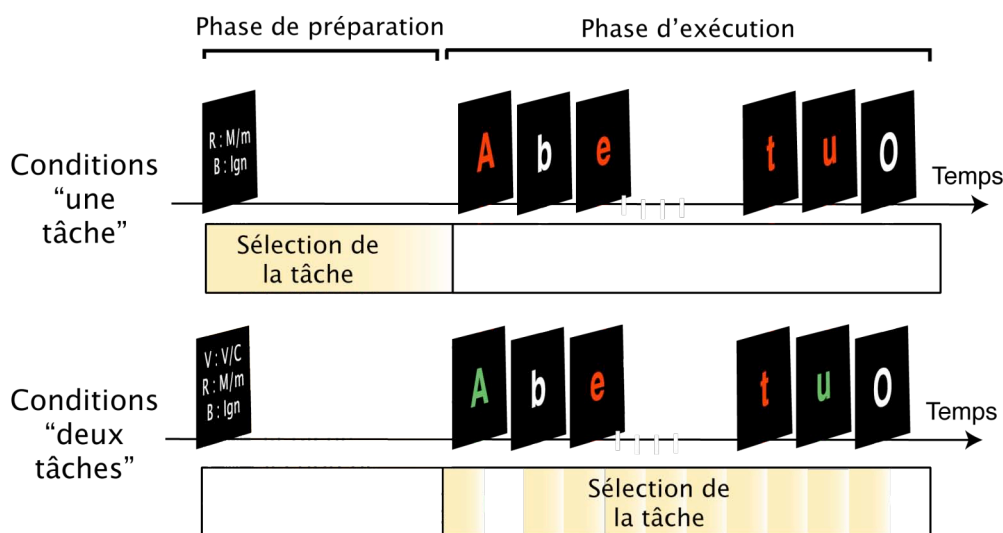


Figure 6. Disponibilité de l'information nécessaire à la sélection de la tâche. (**Haut**) Dans les conditions « une tâche », cette information est déjà fournie par l'instruction. (**Bas**) Dans les conditions « deux tâches », cette information est fournie par la couleur de chaque stimulus.

Comme la tâche associée à chaque couleur était la même à travers les conditions « associations fixes », le *contrôle contextuel* était suffisant pour sélectionner la tâche à chaque essai et le besoin de contrôle épisodique était nul dans ces conditions ($I(A,U|S,C) = 0$ bit).

Les tâches induites par les mêmes couleurs étaient en revanche variables d'une condition à l'autre à travers les conditions « associations variables » et les sujets avaient besoin, pour chaque série de stimuli, d'être informés des associations couleur-tâche à utiliser pour sélectionner la tâche et ainsi la réponse à chaque essai. Cette information était apportée par l'instruction et utilisée par le *contrôle épisodique*. La quantité d'information liée au contrôle épisodique variait avec la fréquence à laquelle chaque couleur était associée à cette tâche à travers l'expérience ($I(A,U|S) = 1$ ou 2 bits selon les conditions) (Fig. 7).

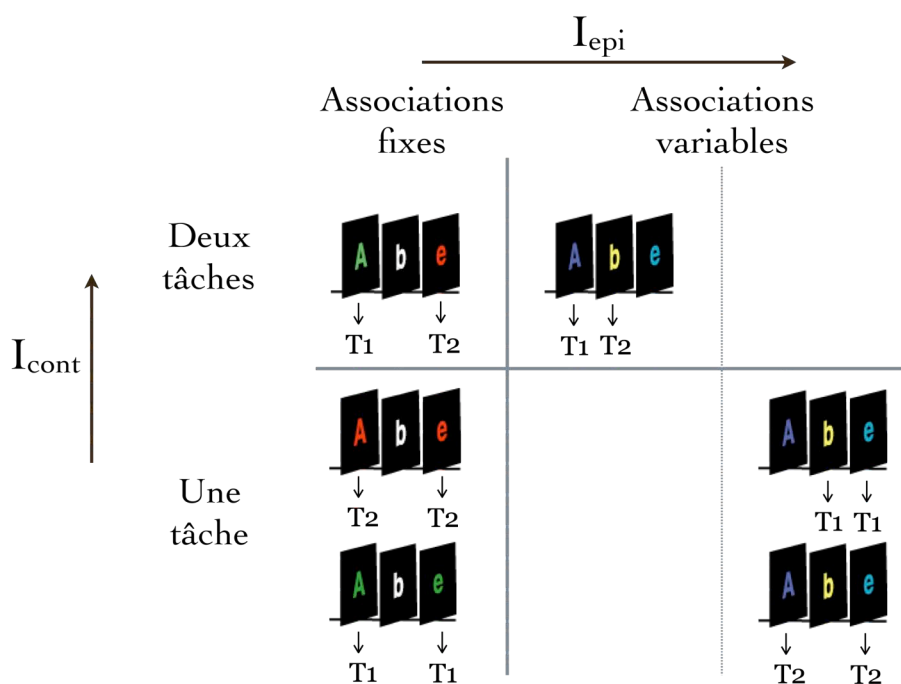


Figure 7. Conditions expérimentales de l'expérience tâches. Chaque triplet représente les stimuli rencontrés dans une condition, et dessous sont indiquées les réponses associées (G : gauche ; D : droite). $I_{cont} = I(A,C|S)$, quantité d'information apportée par chaque contexte pour la sélection de la réponse. $I_{epi} = I(A,U|C,S)$, quantité d'information liée à l'épisode.

La figure 8 présente pour les deux expériences un récapitulatif des conditions expérimentales et de leurs fréquences de présentation respectives, et indique comment la quantité d'information liée au contrôle épisodique est déduite des fréquences de présentation des conditions.

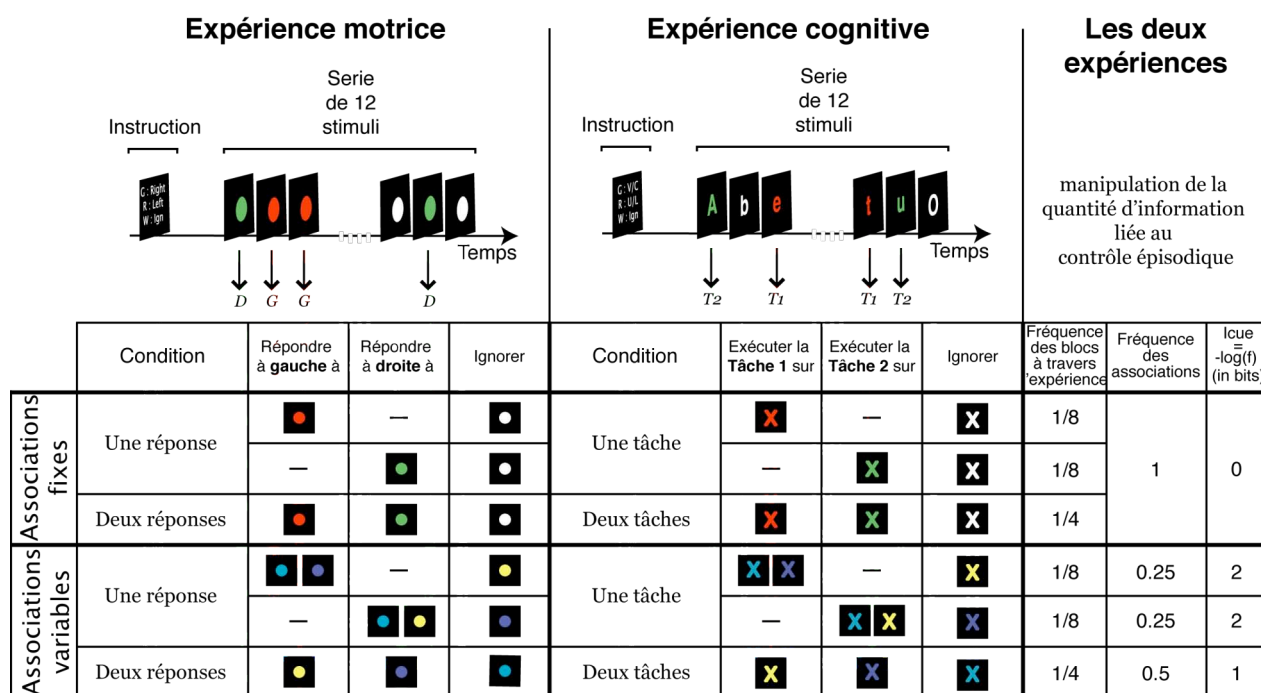


Figure 8. Description du protocole expérimental pour (gauche) l'expérience motrice et (milieu) l'expérience tâches. (Haut) Déroulement d'un bloc pour chaque expérience. D : réponse droite. G : réponse gauche. T1 : tâche 1, catégorisation majuscule/minuscule. T2 : tâche 2, catégorisation voyelle/consonne. (Bas) Stimuli présentés dans chaque condition expérimentale. (Droite) La quantité d'information nécessaire au contrôle épisodique $I(A,U|S,C)$ est liée à la fréquence de sélection des réponses aux stimuli à travers l'expérience.

Chacune de ces deux expériences fait varier la quantité d'information nécessaire au contrôle épisodique, c'est-à-dire l'information apportée par l'instruction concernant la sélection de l'action une fois qu'ont été considérées les informations apportées par le stimulus et le contexte. Dans l'expérience motrice, les stimuli ne sont pas accompagnés de signaux contextuels et le contrôle épisodique serait déclenché directement par un conflit au niveau de la réponse. En d'autres termes, si le niveau de complexité auquel un signal est utilisé est évalué en fonction du nombre de signaux qui ont déjà été considérés pour la sélection de l'action, alors l'information liée au contrôle épisodique se situe au niveau 1 (c'est-à-dire pour que $I(A,U|S)$ soit considérée, seulement $I(A,S)$ est déjà utilisée). En revanche, dans l'expérience tâches, l'information liée au contrôle épisodique se situe au niveau 2 c'est-à-dire, pour que $I(A,U|S,C)$ soit considérée, $I(A,S)$ et $I(A,C|S)$ sont déjà utilisées.

Ce protocole expérimental permet ainsi de tester l'hypothèse que le contrôle épisodique est indépendant du niveau de complexité (par rapport à l'action) de l'information, et correspond bien au niveau d'intégration temporelle des informations.

Douze sujets sains âgés de 19 à 29 ans dont six femmes et 6 hommes ont participé chacun aux deux expériences, l'ordre des expériences étant contrebalancé entre les sujets. L'inclusion de chacun des sujets a été décidée selon des critères médicaux stricts par le docteur Frédérique Kouneiher après un entretien médical individuel. Quelques jours avant chaque expérience, chaque sujet a effectué une session d'entraînement au cours de laquelle il/elle a appris et pratiqué les tâches, de façon qu'au moment de l'examen IRMf il/elle ne montre pas d'effet d'apprentissage.

Chaque expérience était composée de huit sessions durant 4 minutes 30, chaque session étant composée de huit blocs de stimuli avec un dessin expérimental en carré latin. Chaque bloc commençait par une instruction présentée pendant 500 ms, indiquant aux sujets comment ils devaient répondre aux douze stimuli du bloc. Le délai entre l'instruction et le premier stimulus était de 2,9 s, chaque stimulus était présenté durant 500 ms et l'intervalle inter-stimuli était de 2,4 s. Les stimuli et les instructions apparaissaient au centre de l'écran.

III.2.5 Hypothèses testées par chacune des études présentées dans les chapitres suivants

Dans les chapitres suivants, nous présentons trois études réalisées sur les données acquises avec ce protocole sous forme d'articles. Les méthodes d'analyse des données d'IRMf, spécifiques à chaque étude, sont présentées dans leurs sections « méthodes » respectives.

La première étude, « The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex », a été publiée en 2003 dans la revue Science. Dans cet article, nous mettons en évidence l'organisation hiérarchique (« en cascade ») du contrôle cognitif dans le CPF latéral. Nous montrons que, pendant que les sujets répondent aux stimuli, le cortex prémoteur est engagé dans le *contrôle sensoriel*, la partie postérieure du CPF latéral dans le *contrôle contextuel* et la partie antérieure du CPF latéral dans le *contrôle épisodique*, chaque région recevant des influences de la région juste antérieure.

Le second article, « Cognitive control and preparation within lateral frontal regions », est en phase finale de préparation et nous nous apprêtons à le soumettre à la revue *Cerebral Cortex*. Dans cette étude, nous montrons que les mêmes régions frontales latérales engagées dans les contrôles sensoriel, contextuel et épisodique sont engagées en préparation de la présentation des stimuli, et que la préparation est effective du plus haut niveau de contrôle jusqu'au plus bas niveau de contrôle pouvant être préparé.

Le troisième article, « Contribution of the parietal cortex to executive control », est également en phase finale de préparation et sera soumis à la revue *Journal of Neuroscience*. Dans cette étude, nous testons l'hypothèse de Joaquin Fuster selon laquelle chaque région du CPF latéral forme un réseau fonctionnel « perception-action » avec une région spécifique du cortex pariétal postérieur ou temporal. Confirmant cette hypothèse, nous montrons qu'à chaque région frontale engagée dans le contrôle cognitif est associée une région fonctionnellement homologue dans le cortex pariétal. Nous montrons en outre que l'organisation fonctionnelle de ces régions pariétales est modulaire plutôt que hiérarchique.

IV - Article 1 : The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex

Dans cette étude, nous avons testé les prédictions du modèle en cascade du contrôle cognitif en analysant le signal BOLD dans les régions frontales latérales pendant que les sujets répondaient aux séries de stimuli dans les différentes conditions.

Les résultats ont montré que conformément aux prédictions du modèle, l'activité du cortex prémoteur variait avec la quantité de contrôle sensoriel, l'activité de la partie postérieure du CPF latéral variait avec la quantité de contrôle contextuel et l'activité de la partie antérieure du CPF latéral variait avec la quantité de contrôle épisodique. De plus, l'activité de chacune des régions postérieures variait avec l'activité de la région juste antérieure. Nous avons également réalisé une analyse de la connectivité fonctionnelle de ce réseau frontal, en utilisant la modélisation d'équations structurelles (structural equation modelling, SEM), qui a révélé que l'engagement de chaque niveau du contrôle cognitif non seulement active la région implémentant ce niveau et les régions postérieures, mais augmente également le flux d'information transmise vers les régions postérieures.

RESEARCH ARTICLE

The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex

Etienne Koechlin,^{1*} Chrystèle Ody,¹ Frédérique Kounieher²

The prefrontal cortex (PFC) subserves cognitive control: the ability to coordinate thoughts or actions in relation with internal goals. Its functional architecture, however, remains poorly understood. Using brain imaging in humans, we showed that the lateral PFC is organized as a cascade of executive processes from premotor to anterior PFC regions that control behavior according to stimuli, the present perceptual context, and the temporal episode in which stimuli occur, respectively. The results support a unified modular model of cognitive control that describes the overall functional organization of the human lateral PFC and has basic methodological and theoretical implications.

Cognitive control, the ability to coordinate thoughts and actions in relation with internal goals, is often required in our everyday life and subserves higher cognition processes such as planning and reasoning. Cognitive control primarily involves the lateral prefrontal cortex (LPFC) (1-4) and exerts its influence through top-down interactions between LPFC regions and premotor or posterior associative cortices. The functional organization of the LPFC and the related cognitive architecture underlying cognitive control remain, however, poorly understood. No converging view has emerged yet from previous studies that have often reported inconsistent or elusive functional divisions within the LPFC (5, 6).

A cascade model of cognitive control.

To understand the architecture of cognitive control in the LPFC, we proposed a modular model postulating that the LPFC is organized as a hierarchy of representations originating from the premotor cortex (3) and processing distinct signals involved in controlling the selection of appropriate stimulus-response associations (2, 4, 7). The key assumption is the distinction between control processes operating with respect to either the perceptual context or the temporal episode in which the person is acting. Recent psychological models have proposed a similar distinction between executive processes involved in perceptual and episodic domains (8).

Specifically, we hypothesized that cognitive control involves at least three nested levels of processing, implemented in distinct frontal regions (Fig. 1). First, sensory control

involved in selecting motor actions in response to stimuli and subserved by lateral premotor regions. Second, contextual control subserved by caudal LPFC regions [typically, Brodman's area (BA) 9/44/45] and involved in selecting premotor representations (that is, stimulus-response associations) according to external contextual signals accompanying stimulus occurrences. Third, episodic control subserved by rostral LPFC regions (typically BA 46) and involved in selecting caudal LPFC representations (task sets or consistent sets of stimulus-response associations evoked in the same context) according to the temporal episode in which stimuli occur; that is, according to events that previously occurred or to ongoing internal goals. The three processing levels are assumed to receive information about stimuli, contexts, and episodes from posterior associative areas. In agreement with the network of anatomical connections previously described in the frontal lobes (9), the model especially assumes a cascade of top-down controls from rostral to caudal LPFC and premotor regions.

As previously suggested (10), we assumed that cognitive control varies as the information

(Shannon's information in the sense of information theory) conveyed by control signals and required for selecting appropriate representations for action. Accordingly, episodic control was assumed to vary as the information I_{cues} conveyed by episodic signals (past events) and required for selecting task sets, when stimuli and contextual signals occur. Similarly, contextual control was assumed to vary as the information I_{cont} conveyed by contextual signals about task sets, when stimuli occur. Sensory control was assumed to vary as the information I_{stim} conveyed by stimuli about motor responses. The cascade model then predicts, on the basis of information theory [see (11) for the underlying mathematical model], that episodic, contextual, and sensory controls make cumulative contributions to cognitive control that gradually sum up from rostral to caudal LPFC and premotor regions.

The cascade model predicts that the increasing demands of sensory, contextual, and episodic controls have additive effects on behavioral reaction times (12). Moreover, assuming that local brain activations as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) vary as the amount of locally processed information, the increasing demands of sensory, contextual, and episodic controls are predicted to have additive cumulative effects on local fMRI activations that sum up from rostral to caudal LPFC and premotor regions.

Experimental paradigm. The model was tested by scanning 12 healthy people in two behavioral experiments designed to separately vary the demands of sensory, contextual, and episodic control (I_{stim} , I_{cont} , and I_{cues} , respectively). In both experiments, participants responded to series of successively presented visual stimuli broken down into successive blocks (behavioral episodes) preceded by distinct instruction cues (episodic signals). The demands of sensory, contextual, and episodic control were varied by manipulating three experimental factors: the stimulus, context, and episode factors, respectively (fig. S1) (11).

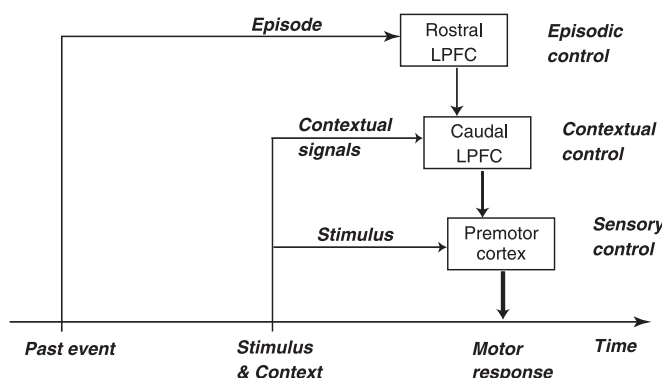


Fig. 1. The functional model.

¹Institut National de la Santé et de Recherche Médicale, Université Pierre et Marie Curie, 9, quai St Bernard, 75005 Paris, France. ²Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: koechlin@ccr.jussieu.fr

RESEARCH ARTICLE

In the motor experiment, we employed a factorial block design crossing the stimulus and episode factors (11). No contextual signal was used, so that no contextual control occurred. The stimulus factor contrasted one-forced-response episodes (detection task, $I_{stim} = 0$ bit) and two-forced-responses episodes (discrimination task, $I_{stim} = 1$ bit). The episode factor was the covariate that contrasted episodes according to the information I_{cues} conveyed by instruction cues and required for subsequently selecting appropriate stimulus-response associations ($I_{cues} = 0$ to 1 and 2 bit).

In the task experiment, we employed a factorial block design crossing the context and episode factors (11). Participants responded to stimuli by performing discrimination tasks, so that only two-forced-responses episodes were included (sensory control was maintained constant). Task sets to be performed depended on visually presented contextual signals accompanying stimulus occurrences. The context factor contrasted single-task-set episodes (single-task performance regardless of contextual signals, $I_{cont} = 0$ bit) and dual-task-set episodes (dual-task performance depending on contextual signals, $I_{cont} = 1$ bit). Again, the episode factor was the covariate that contrasted episodes according to the information I_{cues} conveyed by instruction cues and required for subsequently selecting appropriate task sets with respect to contextual signals ($I_{cues} = 0$ to 1 and 2 bit).

From the cascade model, we then predicted that rostral and caudal LPFC and premotor regions would exhibit effects of episode. Ef-

fects of context were expected in the caudal LPFC and premotor regions, whereas effects of stimulus were expected in premotor regions only. In each region, all effects were predicted to be additive. Furthermore, in rostral LPFC regions, the effect of episode was expected to be the same in both experiments. In contrast, in caudal LPFC regions, the effect of episode was expected to be steeper in the task than in the motor experiment, because in the task experiment those regions were predicted to engage episodic control for selecting task sets, whereas in the motor experiment those regions were predicted to simply convey top-down episodic control to premotor regions for selecting stimulus-response associations. In premotor regions, in contrast, the effects of episode were predicted to be the same, because in both experiments, selecting stimulus-response associations was assumed to engage top-down control from caudal LPFC regions. Consequently, the resulting effect of episode on reaction times was expected to be steeper in the task than in the motor experiment.

Frontal organization of cognitive control. Mean reaction times (RTs) significantly increased with the stimulus ($F = 90.5, P < 0.001$), context ($F = 85.9, P < 0.001$), and episode ($F = 297.1, P < 0.001$) factors (Fig. 2) (11). As predicted, the effects of stimulus and context were additive with the episode effect (interaction, both F 's $< 1.8, P > 0.2$). The episode effect was significantly steeper in the task than in the motor experiment (interaction,

$F = 27.2, P < 0.001$). Comparing RTs in the first and second half of episodes, we found that no effect significantly varied over episodes (all interactions, $F < 2.96, P > 0.11$), indicating that episodic control was not restricted to selecting instructions at episode onsets but was recurrently exerted in all subsequent trials.

fMRI data confirmed the implementation of the cascade model in the frontal lobes (Fig. 3) (11). Frontal regions exhibiting an effect of stimulus were found in the premotor cortex bilaterally (BA 6, middle frontal gyrus), whereas frontal regions showing an effect of context but no stimulus effect were observed in caudal LPFC bilaterally (BA 44/45, inferior frontal gyrus). Frontal regions exhibiting an effect of episode but no stimulus or context effects were found in rostral LPFC bilaterally (BA 46, inferior/middle frontal gyrus). No additional frontal regions were found when the episode effect was separately computed in each experiment. Outside the frontal lobes, effects of stimulus, context, and episode were especially found in posterior associative areas (table S1).

Analyses of covariance performed on activations identified above confirmed the model predictions (11). In rostral LPFC regions, mean activations linearly varied as the episode factor only (main effect, $F = 112.7, P < 0.001$) independently of hemisphere (left versus right, $F < 3.1, P > 0.11$) and regardless of experiment, stimulus, and context factors (all interactions, $F < 1.8, P > 0.21$) (Fig. 4A). No other effects or interactions were significant.

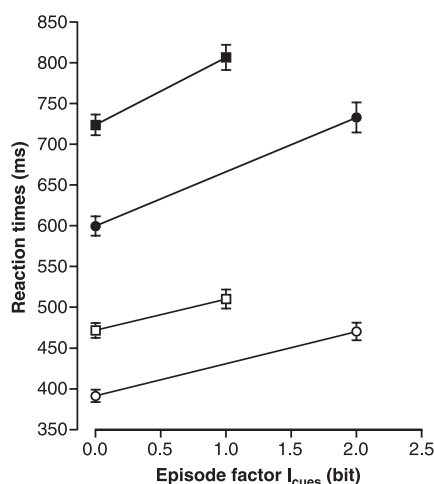


Fig. 2. Behavioral results. Reaction times to stimuli (mean \pm SE across participants averaged over correct responses) across experimental conditions. Open circles and squares indicate one-forced-response and two-forced-response episodes, respectively (motor experiment). Solid circles and squares indicate single-task-set and dual-task-set episodes, respectively (task experiment). In all conditions, the participant's error rates were lower than 3% and exhibited no significant effect of stimulus, context, and episode.

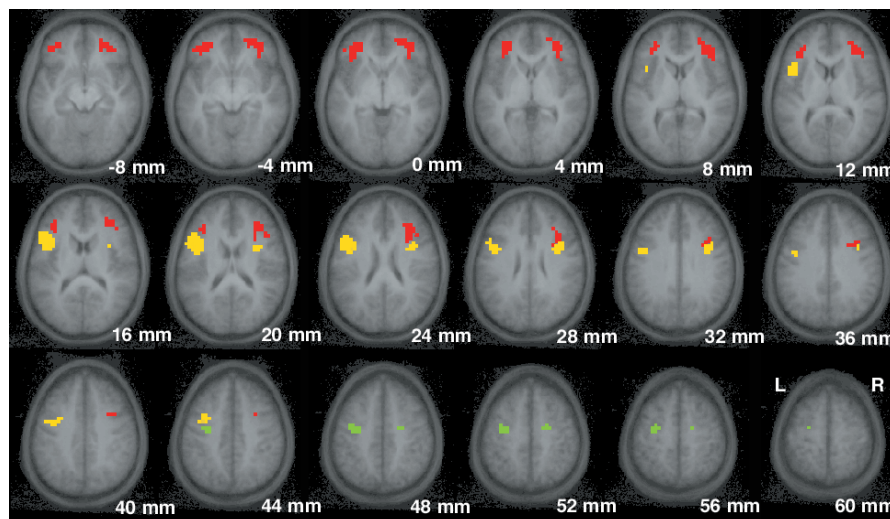
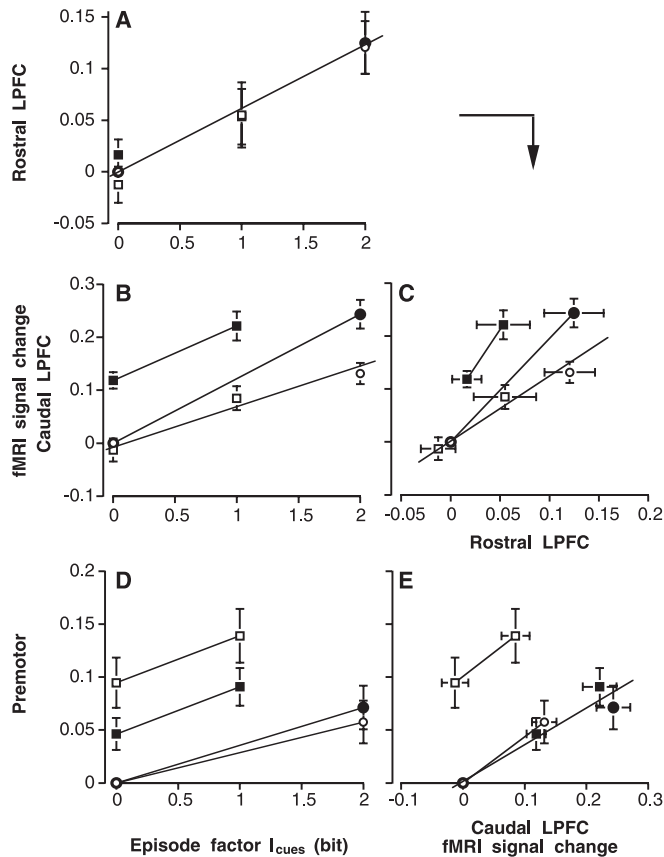


Fig. 3. Topography of brain activations. Green: Regions exhibited a stimulus effect (Talairach coordinates of maximal fixed-effect Z scores: $x,y,z = -32, -8, 56$ and $20, -8, 52, Z_{max} = 6.6$ and 5.1). Yellow: Regions exhibited a context effect but no stimulus effect ($x,y,z = -44, 8, 20$ and $36, 8, 28, Z_{max} = 8.9$ and 6.2). Red: Regions showing an episode effect but no stimulus and context effect ($x,y,z = -40, 32, 20$ and $=32, 32, 20, Z_{max} = 9.0$ and 17.3). Activations are superimposed on anatomical axial slices averaged across participants (neurological convention) and indexed by the vertical Talairach coordinate (z). All reported activations exhibited significant effects in fixed-effect ($Z > 4.3, P < 0.05$ corrected for multiple comparisons) and in subsequent random-effect ($P < 0.05$, corrected for multiple comparisons over the search volumes) analyses. The stimulus effect was computed as larger activations in two-forced-choice than one-forced-choice episodes with $I_{cues} = 0$, the context effect as larger activations in dual-task-set than single-task-set episodes with $I_{cues} = 0$, and the episode effect as activations linearly varying as I_{cues} .

Bilateral caudal LPFC regions exhibited a main effect of context and episode (both F 's > 48.7 , P 's < 0.001) (Fig. 4, B and C). The two effects were additive (interaction, $F < 1.5$, $P > 0.23$, task experiment) and independent of hemisphere (both F 's < 1). No stimulus effects

(main effect and interactions) were observed (all F 's < 3.3 , $P > 0.10$ except for the interaction between the stimulus and context factors: $F = 26.8$, $P < 0.001$). The effect of episode was steeper in the task than in the motor experiment (interaction, $F = 16.5$, $P < 0.001$).

Fig. 4. Factorial analyses of regional activations. Mean activations computed over each region (averaged regression coefficients relative to baseline \pm SEs across participants) are plotted against the episode factor I_{cues} (left panels) and the mean activations of regions that exert top-down control according to the model (right panels). Left and right activations are averaged together. The baseline is the one-forced-response condition (motor experiment) and the single-task-set condition (task experiment) with $I_{cues} = 0$. (A) Rostral LPFC. (B and C) Caudal LPFC. (D and E) Premotor regions. See Fig. 3 for graph legends.



Bilateral premotor regions exhibited a main effect of stimulus, context, and episode (all F 's > 17.3 , $P < 0.001$) regardless of hemisphere (all F 's < 1) (Fig. 4, D and E). The main effect of episode was independent of experiment ($F < 1$) and additive with both the stimulus and context factors (both interactions, F 's < 1.8 , $P > 0.20$).

Effective connectivity in the frontal lobes. Finally, we explicitly tested the model prediction that the effects of episode and context observed in caudal LPFC and premotor regions result from top-down control from rostral to caudal LPFC and premotor regions. The functional model was therefore reformulated as a model of structural linear equations with path coefficients quantifying effective connectivity as partial temporal correlations between related regional activations (11, 13, 14). In addition to top-down paths from rostral to caudal and premotor regions, the structural equation model included additional reciprocal paths linking the same regions located in the left and right hemispheres to account for callosal interhemispheric connections. Variations of effective connectivity or path coefficients were then estimated with respect to each experimental factor by computing interregional correlation matrices for each factor level (Fig. 5).

Because the model assumes that episodic control is exerted from rostral to caudal LPFC and premotor regions, path coefficients increasing with the episode factor were expected to connect rostral LPFC to premotor regions. Significantly increasing path coefficients were found between left and right rostral LPFC regions and from rostral to caudal right LPFC regions (both χ^2 's > 5.3 , $P < 0.02$), between left and right caudal LPFC regions, and bilaterally from caudal LPFC to premotor regions (all χ^2 's > 8.2 , $P < 0.004$) (Fig. 5). The same pattern was observed in both experiments [except the path coefficient from rostral to caudal left LPFC regions (Fig. 5)]. The same results were found even when the model included additional path coefficients directly connecting rostral LPFC to premotor regions. Those direct path coefficients decreased when the episode factor increased, even in the motor experiment, indicating that information flows related to episodic control exerted by the rostral LPFC on premotor regions involved caudal LPFC regions.

Similarly, because the model assumes that contextual control is exerted from caudal LPFC to premotor regions, path coefficients increasing with the context factor were expected to connect caudal LPFC to premotor regions. Significantly increasing path coefficients were found only between left and right caudal LPFC regions, from left caudal LPFC to left premotor regions (both χ^2 's > 12.7 , $P < 0.001$), and between left and right premotor regions ($\chi^2 = 4.8$, $P = 0.03$) (Fig. 5).

In contrast, the model predicts that sensory control involves no top-down control from

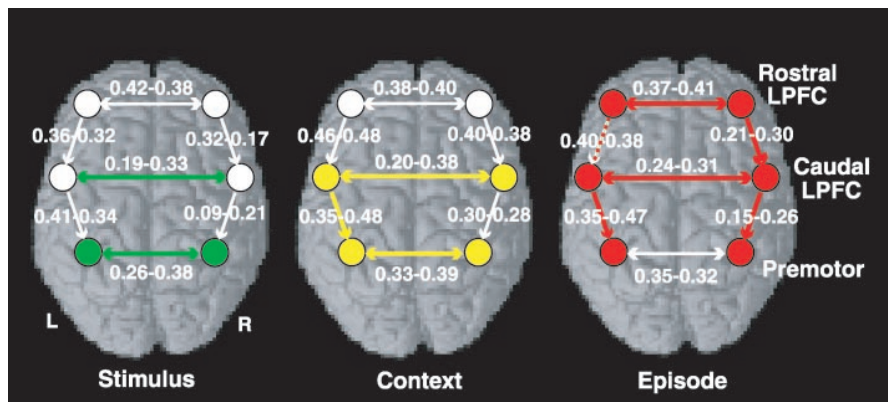


Fig. 5. Diagram of effective connectivity. Structural equation modeling included oriented structural paths (arrows) connecting frontal regions (circles, neurological convention, approximate locations) described in the text. L, left; R, right. (Left) Path coefficients in one-forced-response (left number) and two-forced-response (right number) episodes (motor experiment). (Middle) Path coefficients in single-task-set (left number) and dual-task-set (right number) episodes (task experiment). (Right) Path coefficients in episodes (both experiments) associated with $I_{cues} = 0$ (left number) and $I_{cues} > 0$ (right number). Frontal activations and path coefficients that significantly increased with the stimulus, context, and episode factors are shown in green, yellow, and red, respectively. The red dashed arrow in the right panel indicates a path coefficient that over both experiments did not significantly vary with the episode factor but significantly increased in the task experiment (0.40 to 0.53, $\chi^2 = 12.1$, $P < 0.001$) and significantly decreased in the motor experiment (0.39 to 0.29, $\chi^2 = 4.5$, $P < 0.035$).

RESEARCH ARTICLE

prefrontal regions. Path coefficients that significantly increased with the stimulus factor were found only between left and right premotor regions and between left and right caudal LPFC regions (both $\chi^2_s > 20.5$, $P < 0.001$; other coefficients, $\chi^2 < 2.3$, $P > 0.16$) (Fig. 5). This finding is consistent with the fact that the stimulus factor contrasted one-forced-response with two-forced-response episodes, including unilateral (left or right) versus bilateral responses, respectively.

A unified modular theory of lateral prefrontal functions. These results rule out the possibility that activations observed in the caudal and rostral LPFC result from increases in mental effort alone, because the greatest caudal and rostral LPFC activations were found when episodic control was maximal but not when behavioral performances were the most degraded (Figs. 2 and 4) (15).

Additionally, rostral LPFC activations are unlikely to result from variations in working memory load (16) (that is, from maintaining instructions related to cues over subsequent episodes) and from variations in relational complexity (17) across conditions. Indeed, in these two alternative interpretations, because memory load and relational complexity were larger in dual-task-set than in single-task-set episodes (memory load was also larger in two-forced-response than in one-forced-response episodes), an effect of context (and of stimulus for memory load) should have been observed in rostral LPFC regions. In both experiments, however, rostral LPFC activations varied as the episode factor only.

Time courses of rostral LPFC activations (fig. S2) and behavioral data also revealed that the episode effect was sustained over episodes, so that regardless of working memory load and relational complexity, rostral LPFC regions are engaged for recurrently selecting appropriate representations for action selection over episodes after the occurrences of behaviorally significant events. Furthermore, rostral LPFC regions exert control on the caudal LPFC but not directly on premotor representations, because caudal LPFC activations and the effective connectivity between rostral and caudal LPFC activations increased with the episode factor, whereas effective connectivity between rostral LPFC and premotor regions did not (Figs. 4 and 5). Control is exerted from rostral to caudal rather than from caudal to rostral LPFC regions, because caudal LPFC regions exhibited a context effect that was not observed in rostral LPFC regions.

In the task experiment, the context effect observed in caudal LPFC regions is consistent with at least two interpretations. It may result from the engagement of caudal LPFC regions in selecting task sets according to contextual signals or simply in maintaining task sets in working memory over episodes. However, the working memory interpretation alone does not

account for the episode effect observed in those regions, because in the task experiment the episode factor varied frequencies of associations between contextual signals and task sets, whereas frequencies of tasksets alone were maintained constant across conditions. Rostral LPFC regions thus select caudal LPFC representations associating contextual signals and task sets and mediating the selection of task sets with respect to contextual signals. This conclusion is supported by the flatter effect of episode observed in the motor experiment, when no contextual signals were presented.

The combined effects of stimulus and episode observed in premotor and caudal LPFC regions in the motor experiment were virtually identical to the combined effects of context and episode found in caudal and rostral LPFC regions in the task experiment (Fig. 4). We concluded that caudal LPFC regions select premotor representations associating stimulus and motor responses and mediating the selection of motor responses with respect to stimuli. In the task experiment, the effects of context and episode observed in premotor regions simply reflected the top-down control that caudal LPFC regions exert on premotor regions (Figs. 4E and 5). Top-down effects exerted on premotor regions were the same in both experiments (Fig. 4E), in agreement with the involvement of top-down signals in selecting appropriate stimulus-response associations in both experiments.

Our findings explain the pattern of prefrontal activations observed in several experimental paradigms, including learning (18, 19), episodic memory (20), working memory (21), and task-switching (22–25) paradigms. Consistent with our model, in all these paradigms, caudal and rostral LPFC activations were observed, depending on whether the executive control of behavior was based on contextual or episodic signals (supporting online text).

In particular, we showed that episodic control involves rostral LPFC regions, indicating that rostral LPFC activations crucially depend on the amount of interference and cross-talk that may occur between instructions given to participants in different experimental episodes. Rostral LPFC regions thus represent ongoing episodes or plans involving specific behavioral rules. This finding is consistent with previous studies showing that more anterior prefrontal regions located in the frontopolar cortex are selectively involved in cognitive branching; that is, in processes controlling the activation of subepisodes nested in ongoing behavioral episodes, with some evidence that those regions exert control on rostral LPFC representations (25, 26). Thus, the cascade model may be extended to frontopolar regions and to branching control exerted on rostral LPFC representations.

We showed that the human lateral frontal cortex is functionally organized as a cascade of control processes mediating sensory, contextu-

al, and episodic control implemented in premotor regions and in caudal and rostral LPFC regions, respectively. The cascade model combines the views that the prefrontal cortex is organized as a hierarchy of processing mediating the temporal organization (3, 27) and the cognitive control (2, 28) of behavior. The cascade model generalizes the classical theory of executive control based on a central executive system controlling multiple maintenance slave systems (29) to a multistage cascade architecture. Each stage maintains active representations that are controlled by higher stages and that exert control on representations in lower stages. In this architecture, we showed that the engagement of prefrontal regions along the posteroanterior axis is not primary based on the relational complexity or memory load but on the temporal structure of representations underlying executive control.

Our results revealed that frontal activations as well as participants' reaction times linearly varied as Shannon's information conveyed by episodic signals given other external signals; that is, as the logarithm of the inverse frequency that behavior was based on congruent associative representations across behavioral episodes. This finding is consistent with the additive effects of sensory, contextual, and episodic controls observed in frontal regions. Shannon's information conveyed by external control signals about action selection thus provides a computational and causal account for the psychological concept of cognitive control related to those signals (10). Cognitive control then appears to be governed by psychophysical laws that are formally similar to Weber-Fechner laws underlying human perception (30, 31), suggesting that information processing underlying cognitive control and perception may obey common basic principles of neuronal computations.

References and Notes

1. P. C. Fletcher, R. N. Henson, *Brain* **124**, 849 (2001).
2. E. K. Miller, J. D. Cohen, *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 167 (2001).
3. J. M. Fuster, *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe* (Raven, New York, ed. 2, 1989).
4. T. Shallice, P. Burgess, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **351**, 1405 (1996).
5. J. Duncan, A. M. Owen, *Trends Neurosci.* **23**, 475 (2000).
6. J. N. Wood, J. Grafman, *Nature Rev. Neurosci.* **4**, 139 (2003).
7. R. E. Passingham, *The Frontal Lobes and Voluntary Action* (Oxford Psychology Series, Oxford Univ. Press, Oxford, 1993).
8. A. Baddeley, *Trends Cogn. Sci.* **4**, 417 (2000).
9. D. N. Pandya, E. H. Yeterian, in *Neurobiology of Decision-Making*, A. R. Damasio, H. Damasio, Y. Christen, Eds. (Springer-Verlag, Berlin, 1996), pp. 13–46.
10. D. E. Berlyne, *Psychol. Rev.* **64**, 329 (1957).
11. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
12. S. Sternberg, *Acta Psychol.* **30**, 276 (1969).
13. A. R. McIntosh, F. Gonzalez-Lima, *Hum. Brain Mapp.* **2**, 2 (1994).

14. K. J. Friston, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak, *Hum. Brain Mapp.* **1**, 69 (1993).
15. M. L. Furey et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **94**, 6512 (1997).
16. D. J. Veltman, S. A. Rombouts, R. J. Dolan, *Neuroimage* **18**, 247 (2003).
17. K. Christoff et al., *Neuroimage* **14**, 1136 (2001).
18. I. H. Jenkins, D. J. Brooks, P. D. Nixon, R. S. Frackowiak, R. E. Passingham, *J. Neurosci.* **14**, 3775 (1994).
19. E. Koechlin, A. Danek, Y. Burnod, J. Grafman, *Neuron* **35**, 371 (2002).
20. R. L. Buckner, W. Koutstaal, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**, 891 (1998).
21. J. B. Rowe, I. Toni, O. Josephs, R. S. Frackowiak, R. E. Passingham, *Science* **288**, 1656 (2000).
22. A. Dove, S. Pollmann, T. Schubert, C. J. Wiggins, D. Y. von Cramon, *Brain Res. Cogn. Brain Res.* **9**, 103 (2000).
23. Y. Nagahama et al., *Cereb. Cortex* **11**, 85 (2001).
24. K. Sakai, R. E. Passingham, *Nature Neurosci.* **6**, 75 (2003).
25. E. Koechlin, G. Basso, P. Pietrini, S. Panzer, J. Grafman, *Nature* **399**, 148 (1999).
26. E. Koechlin, G. Corrado, P. Pietrini, J. Grafman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97**, 7651 (2000).
27. P. S. Goldman-Rakic, in *Handbook of Physiology, The Nervous System*, F. Plum, V. Mountcastle, Eds. (American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987), vol. 5, pp. 373–417.
28. T. Shallice, *From Neuropsychology to Mental Structure* (Cambridge Univ. Press, New York, 1988).
29. A. Baddeley, S. Della Sala, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **351**, 1397 (1996).
30. G. T. Fechner, *Elemente der Psychophysik* (Breitkopf and Härtel, Leipzig, Germany, 1860).
31. K. H. Norwich, W. Wong, *Percept. Psychophys.* **59**, 929 (1997).
32. We thank S. Dehaene, J. Grafman, and E. Guigon for helpful discussions and the Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay, France) for MRI facilities. Supported by the French Ministry of Research (Action Concertée Incitative grant no. 22-2002-350) and the Institut Fédératif de Recherche d'Imagerie Neurofonctionnelle (IFR49).

Supporting Online Material
www.sciencemag.org/cgi/content/full/302/5648/1181/DC1
 Materials and Methods
 SOM Text
 Figs. S1 and S2
 Table S1
 References

27 June 2003; accepted 30 September 2003

REPORTS

Persistence of Memory in Drop Breakup: The Breakdown of Universality

Pankaj Doshi,^{1*} Itai Cohen,² Wendy W. Zhang,^{3†} Michael Siegel,⁴ Peter Howell,⁵ Osman A. Basaran,¹ Sidney R. Nagel³

A low-viscosity drop breaking apart inside a viscous fluid is encountered when air bubbles, entrained in thick syrup or honey, rise and break apart. Experiments, simulations, and theory show that the breakup under conditions in which the interior viscosity can be neglected produces an exceptional form of singularity. In contrast to previous studies of drop breakup, universality is violated so that the final shape at breakup retains an imprint of the initial and boundary conditions. A finite interior viscosity, no matter how small, cuts off this form of singularity and produces an unexpectedly long and slender thread. If exterior viscosity is large enough, however, the cutoff does not occur because the minimum drop radius reaches subatomic dimensions first.

Underlying one of the common occurrences of daily life, the breakup of a liquid drop, is a rich and beautiful phenomenon. As a drop divides, the neck connecting the different masses of fluid necessarily becomes arbitrarily thin with a curvature that grows without bound until molecular scales are reached. Because surface tension gives rise to a pressure proportional to the curvature, this pressure also diverges. Similar singularities, in which a physical quantity effec-

tively diverges, occur in many different realms, ranging from the subatomic-nuclear fission (1) to the celestial-star formation (2). The ubiquity, simplicity, and accessibility of drop breakup makes it ideal for studying divergent dynamical behavior that occurs elsewhere in nature.

Near such a singularity, the dynamics are normally governed by the proximity to the singularity, and the dynamics become universal so that all memory of initial and boundary conditions is lost. In such cases, the breakup becomes scale-invariant; after appropriate rescaling, drop shapes near the breakup can be superimposed at different times onto a single form, depending on only a few material parameters (3–6).

Here, we report an important exception to this class of behavior: the breakup of a zero-viscosity drop inside an extremely viscous exterior fluid produces an unexpected, nonuniversal form of singularity, in which the memory of the initial conditions persists throughout the breakup process. Axial structure imposed at the

outset on large length scales remains as the thin neck collapses. The unusual character of this breakup suggests a novel and controllable method for producing submicrometer structures.

Because all classical fluids have a finite viscosity, it is important to understand the nature of the singularity when the interior viscosity is very small but nonzero. If the interior viscosity is sufficiently small, as it is for an air bubble in thick syrup, the zero-viscosity drop breakup dynamics persist down to the atomic scales. However, if the interior viscosity is large enough, or the exterior viscosity small enough, the singularity will be cut off. In this case, the large-scale shape of the drop assumes an unexpected appearance. The smooth profile is transformed into a long and thin thread, which can be less than 1 μm thick. The drop and surrounding fluid in our experiment were chosen to display the zero-viscosity drop breakup dynamics, which remember initial and boundary conditions, and the subsequent destruction of the dynamics by the effect of a finite interior viscosity.

Figure 1 shows a water drop with an interior fluid viscosity $\mu_{\text{int}} = 0.01$ poise (1 poise = 1 $\text{g cm}^{-1} \text{s}^{-1}$) as it drips through silicone oil (polydimethylsiloxane) with an exterior fluid viscosity of $\mu_{\text{ext}} = 120$ poise. The drop shape near the minimum forms a quadratic profile that remains smooth and symmetric about the minimum as the neck collapses radially (Fig. 1, A to C). This quadratic regime, with constant axial curvature, persists until the neck thins to a radius of about 100 μm , at which point the thinning of the neck slows dramatically. The slowing begins at the minimum and propagates axially so that a thin thread is formed connecting the two conical regions of the drop (Fig. 1, D and E). Finally, the drop breaks at the two ends of the thread.

In both experiments and simulations, we investigated the dynamics of the quadratic breakup regime (Fig. 1, A to C) by measuring the radius of the drop profile $h(z, t)$ as a function of z , the axial position measured from the min-

¹School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA. ²Physics and Division of Engineering and Applied Sciences, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA. ³The Physics Department and the James Franck Institute, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA. ⁴Department of Mathematical Sciences, New Jersey Institute of Technology, Newark, NJ 07102, USA. ⁵Mathematical Institute, 24–29 Saint Giles', Oxford OX 13LB, UK.

*Present address: Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA.

†To whom correspondence should be addressed. E-mail: wzhang@uchicago.edu

The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex

Etienne Koechlin, Chrystelee Ody, Frédérique Kouneiher

Supporting Online Material

Materials and Methods.

Mathematical model. The demand of cognitive control (I) required for selecting an action A is assumed to be given by the information (entropy) $h(A)$ associated with action A (2):

$$h(A) = - \log_2 p(A),$$

where $p(A)$ is the frequency of selecting action A among the set of alternative actions. Similarly, the control subserved by a signal X and involved in selecting action A is given by the mutual information $I(A,X)$ between X and A :

$$I(A,X) = \log_2 p(A,X) - \log_2 p(A)p(X)$$

where $p(X)$ is the probability that signal X occurs and $p(A,X)$ is the frequency of selecting action A when X occurs. The remaining demand of cognitive control required for selecting action A when signal X occurs is given by the conditional information (entropy) $h(A|X)$:

$$h(A|X) = - \log_2 p(A|X),$$

where $p(A|X)$ is the frequency of selecting action A given X . Then, from Information Theory, if action A depends upon signals X and Y only, we have (3):

$$h(A) = I(A,X) + h(A|X) \tag{E1}$$

$$= I(A,X) + I(A,Y|X) \tag{E2}$$

$$= I(A,X) + h(Y|X) - h(Y|X,A), \tag{E3}$$

where $I(A,Y|X)$ is the mutual information between A and Y given signal X .

In the cascade model, premotor regions are assumed to exert cognitive control $h(R)$ required for selecting a motor response R . Similarly, caudal LPFC regions are assumed to exert cognitive control $h(T|S)$ required for selecting a task-set T , when a stimulus S occurs. And rostral LPFC regions are assumed to exert additional control $h(T|S,C)$ required for selecting task-set T when stimulus S and contextual signal C occur. Furthermore, sensory control is given by the information $I(R,S)$ conveyed by stimulus S about response R , contextual control by the information $I(T,C|S)$ conveyed by contextual signal C about task-set T given stimulus S , and episodic control by the information $I(T,U|S,C)$ conveyed by episodic signal U about task-set T , given other signals. From equations (E1) (E2)(E3) above, we get:

$$h(T|S,C) = I(T,U|S,C),$$

and

$$h(T|S) = I(T,C|S) + I(T,U|S,C),$$

and

$$h(R) = I(R,S) + I(T,C|S) + I(T,U|S,C) - h(T|S,R),$$

where $h(T|S,R)$ simply measures the degree of congruency between task-sets (i.e. the proportion of task-sets including identical stimulus-response associations). Consequently, in the cascade model, the control exerted by rostral LPFC regions varies as episodic control only. The control exerted by caudal LPFC regions varies as the sum of contextual and episodic controls, while the control exerted by premotor regions varies as the sum of sensory, contextual and episodic controls.

Experimental paradigm. In the experimental paradigm, I_{stim} and I_{cont} respectively measure sensory control $I(R,S)$ and contextual control $I(T,C|S)$ averaged over each behavioral episode:

$$\begin{aligned} I_{stim} &= \sum_{(R,S)} p(R,S) I(R,S), \\ I_{cont} &= \sum_{(T,C,S)} p(T,C,S) I(T,C|S), \end{aligned}$$

where in each episode, $p(R,S)$ is the probability of selecting response R in response to stimulus S , and $p(T,C,S)$ is the probability of selecting task-set T for responding to stimulus S , when contextual signal C occurs. Similarly, I_{cues} measures episodic control $I(T,U|S,C)$ for each behavioral episode. For the episode preceded by instruction cue U we have:

$$\begin{aligned} I_{cues} &= \sum_{(T,C,S)} p(T,C,S) I(T,U|S,C) \\ &= \sum_{(T,C,S)} p(T,C,S) [\log_2 p(U|T,S,C) - \log_2 p(U|S,C)], \\ &= [\log_2 p(U|T,S,C) - \log_2 p(U|S,C)]. \end{aligned}$$

The last equation holds because the term in brackets is constant over each behavioral episode. Then we obtain:

$$I_{cues} = -\log_2 f, \quad \text{with } f = p(U|S,C) [p(U|T,S,C)]^{-1}.$$

In the motor experiment, f was the proportion of episodes including identical stimuli that additionally involved congruent task-sets (i.e. same stimulus-response associations). In the task experiment, f was the proportion of episodes including identical stimuli and contextual signals that additionally involved congruent associations between contextual signals and task-sets (see below).

Subjects. Subjects (6 females and 6 males aged 19 - 29 years) provided written informed consent approved by the French Ethics Committee. Subjects were trained on each behavioral protocol a few days before each experimental session. Order of experiments was counterbalanced across subjects and genders.

Behavioral protocol. In both experiments, subjects responded to successively presented visual stimuli by pressing left or right hand-held response buttons. Each experiment was administered using a 8x8 Latin-square block design consisting of eight series of stimuli (scanning sessions) divided into eight blocks (episodes). A latin-square design was used in order to control for order of presentation of blocks and transitions between blocks. Each block included a series of 12 successive stimuli (Duration: 500 ms; onset asynchrony: 2400 ms) preceded 4800 ms earlier by an instruction cue (arbitrary, distinctive visual signals. Duration: 2000 ms). In each scanning session, the eight blocks formed four distinct experimental conditions crossing the episode factor with either the stimulus (motor experiment) or context (task experiment) factor.

In the motor experiment, stimuli were colored squares. Subjects had to ignore distrator stimuli and responded to other stimuli by pressing the left (L) or right (R) response button (Fig. S1). Subject performance depended upon instruction cues and varied therefore across blocks (instructions associated with each cue were prelearned by subjects):

Block #1: Squares were either green or white. White squares were distractors and subjects had to respond to green squares by pressing the left button (one forced-response episode).

Block #2: Squares were either red or white. White squares were distractors and subjects had to respond to red squares by pressing the right button (one forced-response episode).

Blocks #3 & #4: Squares were either green, red or white. Subjects had to respond to stimuli as in blocks #1 and #2 (two forced-response episodes).

Blocks #5: Squares were either yellow, blue or cyan. Yellow squares were distractors and subjects had to respond to blue and cyan squares by pressing the left button (one forced-response episode).

Blocks #6: Squares were either yellow, blue or cyan. Blue squares were distractors and subjects had to respond to yellow and cyan squares by pressing the right button (one forced-response episode).

Blocks #7 & #8: Squares were either yellow, blue or cyan. Cyan squares were distractors and subjects had to respond to yellow and blue squares by pressing the left and right buttons respectively (two forced-response episode).

Thus, blocks #1, 2, 5, 6 were one forced-response episodes ($I_{stim} = 0$ bit). Blocks #3, 4, 7, 8 were two forced-response episodes ($I_{stim} = 1$ bit). In addition, those instructions were chosen in order to parametrically vary the information I_{cues} conveyed by instruction cues across blocks. In blocks #1, 2, 3, 4, information I_{cues} was equal to 0 bit because in the protocol all blocks including the same stimuli (white, green and white squares) involved the same stimulus-response associations (formally, $f = 100\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 0$ bit, see above). In other words, instruction cues preceding blocks #1, 2, 3, 4 could have been omitted without altering subject performance. In blocks #7 & #8, information I_{cues} was equal to 1 bit, because in the protocol only 50% of blocks including the same stimuli (yellow, blue and cyan squares) involved the same stimulus-response associations ($f = 50\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 1$ bit). Finally, in blocks #5 & #6, information I_{cues} was equal to 2 bit, because in the protocol only 25% of blocks including the same stimuli (yellow, blue and cyan squares) involved the same stimulus-response associations ($f = 25\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 2$ bit).

In each block, sequences of stimuli were pseudorandomized so that the proportion of distractors was equal to 33%. In two forced-responses blocks, the ratio of left vs. right responses was equal to 1. The proportions of two successive trials including identical stimuli were also maintained constant across one forced-response blocks and across two forced-response blocks.

In the task experiment, stimuli were letters and contextual signals were colors of letters. According to contextual signals, subjects had to ignore stimuli or performed either a vowel/consonant (T1) or a lower/upper case (T2) discrimination task on letters (using the left and right response button) (Fig. S1). Again, subject performance depended upon instruction cues and varied therefore across blocks (instructions associated with each cue were prelearned by subjects):

Block #1: contextual signals were either green or white. White signals indicated subjects to ignore the letter. Green signals indicated subjects to perform task T1 (single task-set episode).

Block #2: contextual signals were either red or white. White signals indicated subjects to ignore the letter. Red signals indicated subjects to perform task T2 (single task-set episode).

Blocks #3 & #4: Contextual signals were either green, red or white. Subjects had to respond to letters as in blocks #1 and #2 (dual task-set episode).

Blocks #5: Contextual signals were either yellow, blue or cyan. Yellow signals indicated subjects to ignore letters. Blue and cyan signals indicated subjects to perform task T1 (single task-set episode).

Blocks #6: Contextual signals were either yellow, blue or cyan. Blue signals indicated subjects to ignore letters. Yellow and cyan signals indicated subjects to perform task T2 (single task-set episode).

Blocks #7 & #8: Contextual signals were either yellow, blue or cyan. Cyan signals indicated subjects to ignore letters. Yellow and Blue signals indicated subjects to perform tasks T1 and T2 respectively (dual task-set episode).

Thus, blocks #1, 2, 5, 6 were single task-set episodes ($I_{cont} = 0$ bit). Blocks #3, 4, 7, 8 were dual-task set episodes ($I_{cont} = 1$ bit). Again, those instructions were chosen in order to parametrically vary the information I_{cues} conveyed by instruction cues across blocks. In blocks #1, 2, 3, 4, information I_{cues} was equal to 0 bit because in the protocol all blocks including the same contextual signals (white, green and white colors) involved the same associations between contextual signals and task-sets T1 & T2 ($f = 100\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 0$ bit). In blocks #7 & #8, information I_{cues} was equal to 1 bit, because in the protocol only 50% of blocks including the same contextual signals (yellow, blue and cyan colors) involved the same associations between contextual signals and task-sets ($f = 50\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 1$ bit). Finally, in blocks #5 & #6, information I_{cues} was equal to 2 bit, because in the protocol only 25% of blocks including the same contextual signals (yellow, blue and cyan) involved the same associations between contextual signals and task-sets ($f = 25\%$ and $I_{cues} = -\log_2 f = 2$ bit).

In each block, sequences of contextual signals were pseudorandomized so that the proportion of letters to be ignored was equal to 33%. In dual- task-set blocks, the ratio of trials associated with task-set T1 vs. task-set T2 was equal to 1. The proportions of two successive trials including identical contextual signals were maintained constant across single task-set blocks and across dual task-set blocks. Letters were pseudorandomly chosen from the set {A, E, I, O, a, e, i, o, C, G, K, P, c, g, k, p} so that in each block the ratio of left vs. right responses and the ratio of congruent vs. incongruent letters (same vs. different responses for T1 and T2) were equal to 1.

Data acquisition. A 3 T Brucker whole-body and RF coil scanner were used to perform a structural scan for each subject followed by 8 series of 116 functional axial scans (TR 2.4s, TE 40 ms, flip angle 90 deg, FOV 24 cm, acquisition matrix 64x64, number of slices 18, thickness 6 mm). fMRI data were processed using the SPM99 software package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) with standard image realignment, linear normalization to the stereotaxic Talairach atlas (MNI template)(4), spatial (3D Gaussian kernel: 10 mm) and temporal smoothing (Gaussian kernel: 4000 ms). The behavioral protocol was administered using the EXPE6 software package (5).

Computations of brain activations. Statistical parametric maps were computed from local fMRI signals using a linear multiple regression analysis with conditions (modeled as box-car functions convolved by the canonical hemodynamic response function) and scanning series as covariates (6). Brain regions exhibiting significant contrasts of parameter estimates across conditions were first identified using a fixed-effect model (voxel-wise threshold: $Z = 4.3$, $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons; cluster-wise threshold: 576 mm^3 , $p < 0.05$). Then, in order to account for between-subjects variability and to allow statistical inferences at the population level, regional activations were further confirmed using a random-effect model (voxel-wise threshold: $p < 0.05$, cluster-wise threshold: $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons over the search volumes). The stimulus effect was computed as larger activations in the two-forced than one-forced response episodes with $I_{cues} = 0$, the context effect as larger activations in the dual- than single- task-sets episodes with $I_{cues} = 0$, and the episode effect as activations that in both experiments parametrically varied as the episode factor I_{cues} .

Analyses of covariance. Mean activations in the premotor, caudal and rostral LPFC regions were separately entered in univariate repeated-measure ANCOVAs with hemisphere (left vs. right), experiment (motor vs. task), number of alternatives (one- vs. two- forced response or single- vs. dual- task-sets) as within-subject factors and episode ($I_{cues} = 0, 1$ or 2) as within-subjects covariates. Then, in each experiment, the same ANCOVAs were performed excluding the factor of experiment.

Effective connectivity. Structural equation modeling was processed using the MX software package (7). Subject-specific times series of mean regional activations identified in previous group analyses were averaged together and standardized in each condition. The resulting time series were then used for model estimation and statistical inference based on Maximum-Likelihood statistics. The overall model fit was assessed by computing standard goodness-of-fit indexes including Normed Fit, Centrality and Relative Non-Centrality Indexes (all indexes > 0.9 indicating an appropriate fit) (8). Significant variations of path coefficients were assessed using a nested model approach (8). Coefficient variations related to the episode, context and stimulus factors were computed from variations in interregional correlation matrices observed between all episodes with $I_{cues} = 0$ vs. $I_{cues} > 0$, single- vs. dual-task-sets episodes, and one- vs. two-forced response episodes respectively.

Subsequent analyses were performed to control that the significant variations of path coefficients computed in previous analyses did not result from a few outliers among subjects. For that purpose, the structural equation model was fitted and variations of path coefficients were computed for each subject separately using subject-specific times series of mean regional activations as described above. Then, Wilcoxon Signed Rank tests performed on subject-specific variations of path coefficients confirmed the results described in the main text. Path coefficients increasing with the episode factor were confirmed to connect bilateral rostral LPFC regions to premotor cortex through the right hemisphere (all $Z_s > 1.65$, $p_s < 0.05$, one-tailed). Path coefficients increasing with the context factor were confirmed to connect bilateral caudal LPFC regions to premotor cortex through the left hemisphere (all $Z_s > 2.04$, $p_s < 0.021$, one-tailed). And coefficients increasing with the stimulus factor were found on paths connecting left and right caudal LPFC regions and connecting left and right premotor regions (both $Z_s > 2.35$, $p_s < 0.01$, one-tailed).

Discussion

Our findings explain the pattern of prefrontal activations observed in several experimental paradigms including learning, episodic memory, working memory and task-switching paradigms. For instance, in learning paradigms, rostral LPFC activations were reported when subjects were learning action sequences by trials and errors, that is when subjects received feedback signals altering behaviors in subsequent episodes. In episodic memory paradigms, rostral LPFC activations were especially observed in retrieval phases, when subjects selected actions based on the occurrence of previous events. In working memory paradigms, caudal LPFC activations were reported, when subjects maintained task-sets in working memory, whereas rostral LPFC activations were observed when subjects had to select actions based on memorized information. In task-switching paradigms, caudal LPFC activations were observed when subjects switched between task-sets with respect to concomitant visual signals, whereas rostral LPFC activations were observed when subjects prepared task-sets for subsequent behaviors or when task-switching required additional control over several trials following switch signals.

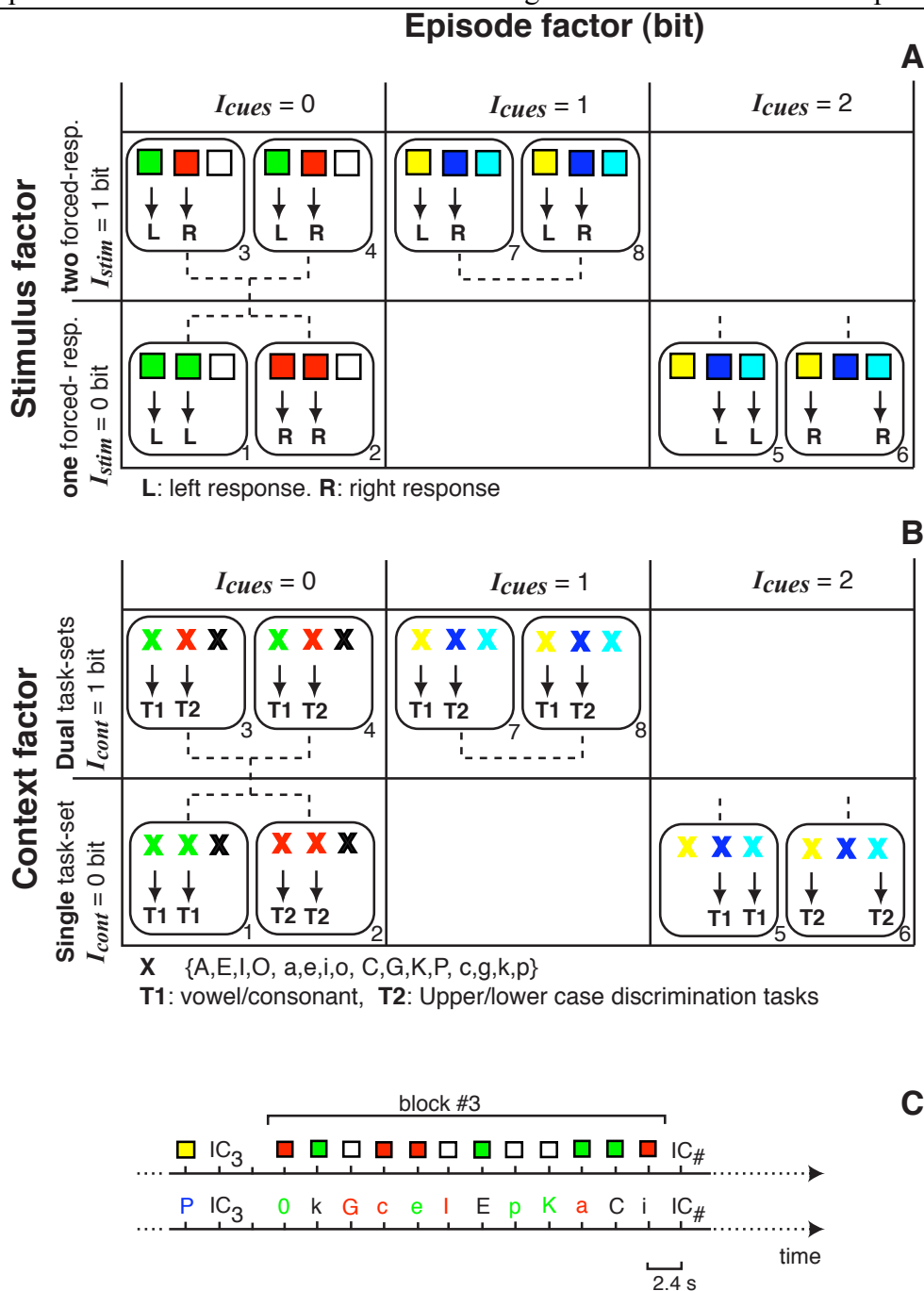


Fig. S1. Experimental design. Rounded boxes represent behavioral episodes (numbered from #1 to #8 as in materials and methods) with related stimuli and instructions. Episodes formed four distinct experimental conditions crossing the episode factor with either the stimulus (motor experiment, A) or context (task experiment, B) factor. In the motor experiment, as shown in rounded boxes, stimuli were colored squares. Subjects ignored distrator stimuli (no arrow) or responded by pressing the left (L) or right (R) response button. Dashed lines connect episodes involving congruent stimulus-response associations. In the task experiment, stimuli were letters (represented by the symbol X) and contextual signals were colors of letters. According to contextual signals, subjects ignored letters (no arrow) or performed either a vowel/consonant (T1) or a lower/upper case (T2) discrimination task on letters. Dashed lines connect episodes involving congruent associations between contextual signals and task-sets. C, typical examples of episodes (# 3) in the motor and task experiments. IC: instruction cues.

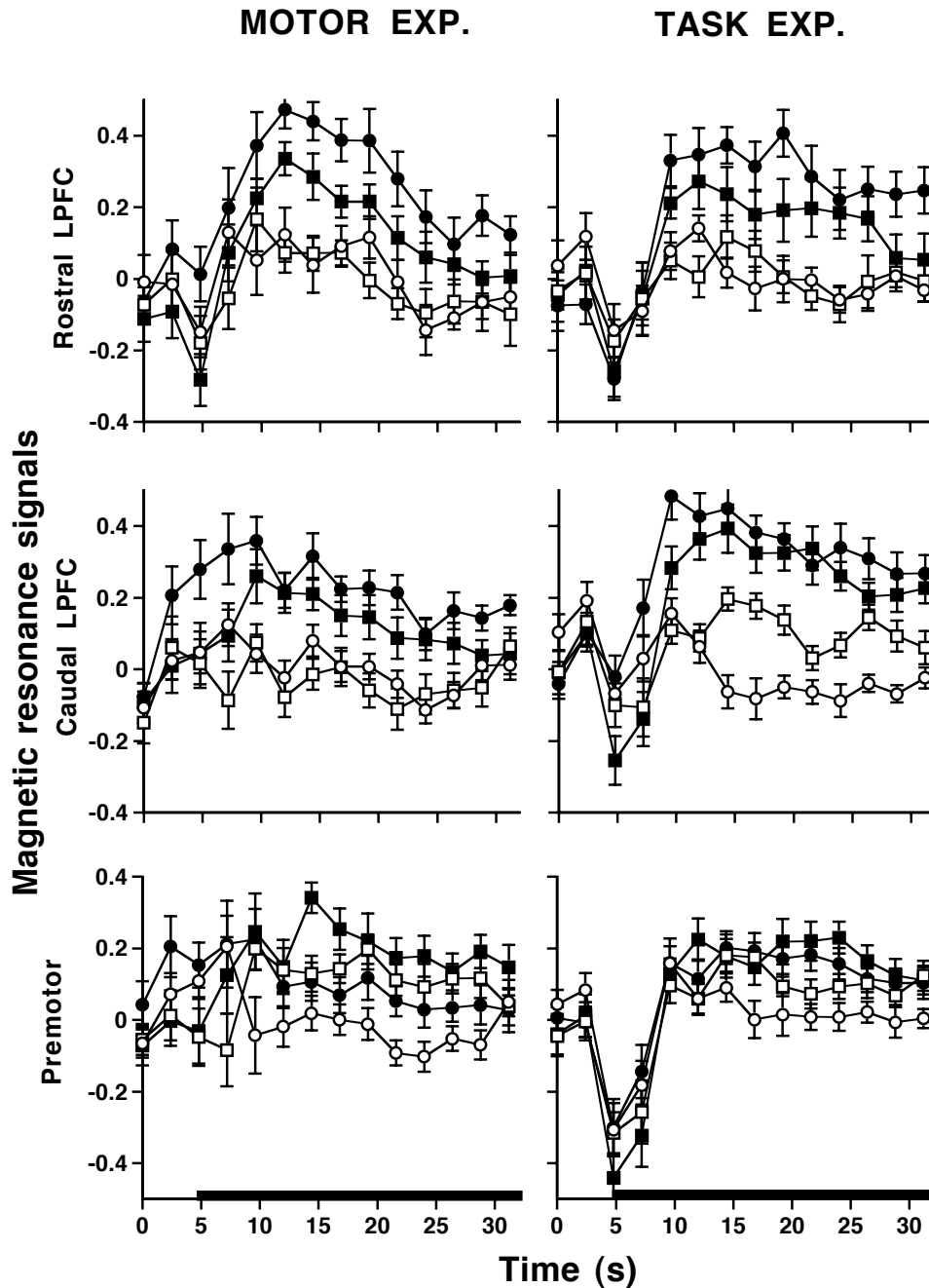


Fig. S2. Dynamic of frontal activations. Graphs show time-courses of magnetic resonance signals recorded during behavioral episodes in rostral LPFC (top), caudal LPFC (middle) and premotor regions (bottom) and averaged over both hemispheres and subjects (error bars indicate standard errors across subjects). Left, motor experiment. Circles: one forced-response conditions. Squares: two forced-response conditions. Right, task experiment. Circles: single task-set conditions. Squares: dual task-set conditions. In both experiments, open circles and squares are for conditions related to $I_{cues} = 0$ bit; filled squares and circles for conditions related to $I_{cues} = 1$ and 2 bit respectively. Data points are magnetic resonance signals relative to the average magnetic resonance signals recorded in baseline conditions (open circles, Y-axis origin). X-axes represent the time elapsed from onsets of instruction cues. Stimulus presentation started 4.8 s later as indicated by thick lines. Onset asynchrony of instruction cues was equal to 33.6 s.

FIGURE S2

Table S1. Brain activations outside the frontal lobes.

Brain regions	Volumes (cm ³)	Talairach coordinates	Statistical effects (Z-values, fixed-effect model)		
			<i>Episode</i>	<i>Context</i>	<i>Stimulus</i>
Stimulus effect					
L Inferior Parietal Lobule, SmG, BA40	2.8	-36, -40, 36	4.6	1.5	5.7
L Thalamus	1.4	-16, -16, 0	1.3	4.6	5.1
Context effect (excluding stimulus effect)					
R Precuneus BA 7	2.7	24, -60, 40	18.8	6.0	0.9
L Inferior Parietal Lobule, AnG, BA39	4.5	-32, -68, 32	12.6	7.3	1.3
R Putamen	0.7	24, 24, -4	13.0	5.0	-1.1
R Thalamus	5.5	8, -8, 8	4.1	6.0	1.3
Episode effect (excluding previous effects)					
R Inferior Parietal Lobule, SmG, BA40	5.3	36, -40, 30	11.6	1	0.2
L Inferior Parietal Lobule, SmG, BA40	1.3	-52, -48, 36	9.3	1.5	1.6
Precuneus, BA7	1.2	0, -56, 40	10	1.3	1.3
L mid. Temporal Gyrus, BA21/37	0.8	-56, -48, -4	6.4	-0.2	0.2

SmG: supramarginal gyrus. AnG: angular gyrus. L: left. R: right. BA: Brodman's area.
Talairach coordinates are those of maximal Z-scores.

References

1. D. E. Berlyne, *Psychological Review* **64**, 329-339 (1957).
2. C. E. Shannon, *Bell System Technical Journal* **27**, 379-423, 623-656 (1948).
3. G. Deco, D. Obradovic, *An information-theoretic approach to neural computing* (Springer-Verlag, New-York, 1996).
4. J. Talairach, P. Tournoux, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain* (Thieme Medical Publishers, New York, 1988).
5. C. Pallier, E. Dupoux, X. Jeannin, *Behavior Research: Methods, Instruments, & Computers* **29**, 322-327 (1997).
6. K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, R. S. J. Frackowiak, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **11**, 690-699 (1991).
7. M. C. Neale, S. M. Boker, G. Xies, H. H. Maes, "Mx: Statistical modeling" *Tech. Report No. 6th Edition* (Department of Psychiatry, Richmond, VA, 2002).
8. R. O. Mueller, *Basic principles of structural equation modeling*, Springer texts in statistics (Springer-Verlag, New-York, 1996).

V - Article 2 : Cognitive control and preparation within lateral frontal regions

Dans cette étude, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les régions frontales latérales engagées aux différents niveaux du contrôle de l'action lorsqu'une action est immédiatement requise sont également engagées en préparation de l'apparition des stimuli. Nos résultats ont confirmé cette hypothèse. Particulièrement, le cortex prémoteur était engagé dans la sélection des préparatoire des réponses, et la partie postérieure du CPL latéral dans la sélection préparatoire des tâches, lorsque l'information nécessaire à la sélection était disponible avant le début des essais. De plus, la partie antérieure du CPF latéral était engagée dans le contrôle épisodique dès l'apparition de l'instruction, et jusqu'à la fin de la série de stimuli. Le contrôle sensoriel, le contrôle contextuel et le contrôle épisodique peuvent donc être exercés en préparation de l'apparition des stimuli, et engagent les mêmes régions que durant l'exécution. Ces régions ont également une organisation fonctionnelle hiérarchique durant la préparation, qui est effective du plus haut niveau de contrôle jusqu'au plus bas niveau de contrôle pouvant être préparé.

Cognitive control and preparation within lateral frontal regions

Chrystele Ody, Etienne Koechlin

Institut National de la Sante et de Recherche Medicale, Universite Pierre et Marie Curie,
9, quai St Bernard, 75005 Paris, France

Abstract

Cognitive control allows us to select actions not only determined by immediate stimuli, but also according to past and present contextual signals, and to our internal goals. Cognitive control mainly depends on the lateral prefrontal cortex, whose internal organisation begins to be better understood. More precisely, several levels of cognitive control can be distinguished according to the temporal relationship between crucial events. In the present study, we studied with functional magnetic resonance imaging (fMRI) the involvement of lateral frontal regions in each level of cognitive control exerted in preparation of stimuli occurrences. We showed that the preparation of task-sets or responses activated the left LPFC, and that selection during execution activated both left and right LPFC. This suggests that selection is a unique process engaging the same frontal regions whether it occurs in a preparatory fashion or during task performance. We further showed that the cascading organisation of lateral frontal regions is set up since the preparation phase, and occurs from the higher level of control to the lower level that can be prepared.

Introduction

Cognitive control is defined as the set of processes guiding the selection of appropriate goals or actions according to one's internal representations and to external events. This function is highly contingent on the prefrontal cortex, in which is implemented the selection of goals or actions, particularly in situations where several goals compete with each other (Miller and Cohen, 2001). Cognitive control is then recruited to solve the conflict occurring between several possible actions, in the presence of such conflict (Badre and Wagner, 2006) or even, when possible, in anticipation of conflict (MacDonald et al., 2000). Indeed, knowledge about the task-set to perform before stimulus appearance improves subjects' performance, revealing that task-preparation processes can be engaged in the absence of stimulus information (Meiran and Marciano, 2002; Monsell et al., 2003). The neural substrates of task-preparation in human prefrontal cortex have been explored by numerous neuroimaging studies over the last years. Particularly, a central question is whether the selection of a task-set engages unique neural processes whether it is implemented in preparation of stimuli occurrences or in reaction to the presence of a response conflict induced by a polyvalent stimulus. Several studies showed that task-set selection in response to an instruction cue preceding the stimulus (Brass and von Cramon, 2004a; MacDonald et al., 2000; Ruge et al., 2005) engages the posterior LPFC, a region which is also involved in task-set selection in reaction to the occurrence of a stimulus (Koechlin et al., 2003; Brass and von Cramon, 2002). However, other studies suggested that the preparation of a task-set engages specific prefrontal regions that are not involved in task execution (Sohn et al., 2000; Sakai and Passingham, 2003; Sakai and Passingham, 2006). In the present study, we then propose to compare the preparative and the executive components of cognitive control. Indeed, the organization of cognitive control within the prefrontal cortex begins to be better understood. Particularly, we have previously identified a hierarchy of lateral frontal regions implementing distinct levels of control while subjects were responding to stimuli, from *sensory control* selecting motor responses on the basis of stimulus information and implemented within the premotor cortex, to *contextual control* selecting task-sets according the context in which stimuli occur and implemented within the posterior part of the lateral PFC, to *episodic control* selecting among competing behavioral episodes and implemented within the anterior part of the lateral PFC. This architecture was hierarchical since each of these LPFC regions exerted control on the immediate posterior region (Koechlin et al., 2003).

In the present study, we tested whether the functional architecture of cognitive control generalizes to the preparation of stimuli occurrences, when no action execution is yet demanded.

To test these assumptions and better understand the frontal organisation of cognitive control, we analyzed frontal activities in an fMRI experiment separating preparation and execution processes at the three levels of cognitive control described in Koechlin et al., 2003.

Materials & Methods

Experimental parameters manipulated

We conducted two fMRI experiments. In both experiments, each trial consisted in a single stimulus to which subjects responded by a button press. The information necessary to select the correct response to each stimulus was conveyed by the stimulus itself, a contextual cue accompanying stimulus occurrence and an instruction cue preceding each series of stimuli.

We varied through the motor experiment the demand for *sensory control* and the demand for *episodic control*. *Sensory control* could be exerted, according to conditions, on the basis of information provided either by the instruction cue about the stimuli ($I_{\text{cue-stim}}$) or directly by the stimuli (I_{stim}). This allowed us to distinguish between *sensory control* exerted in preparation of stimuli occurrences and *sensory control* exerted when a stimulus appears.

We varied through the task experiment the demand for *contextual control* and the demand for *episodic control*. *Contextual control* could be exerted, according to conditions, on the basis of information provided either by the instruction cue about subsequent contextual cues ($I_{\text{cue-cont}}$) or directly by the contextual cues accompanying the stimuli (I_{cont}). This allowed us to distinguish between *contextual control* exerted in preparation of stimuli occurrences and *contextual control* exerted when a stimulus appears.

In both experiments, *episodic control* could be exerted on the basis of information provided by the instruction cue only.

Behavioral protocol

Twelve subjects presenting no neurological nor psychiatric disorder (6 women and 6 men, aged 19-29 years) participated to both experiments, with the order of experiments being counterbalanced between subjects. They all provided written informed consent approved by the French Ethics Committee. A few days before each scanning session, subjects underwent a training session, in which they learned and practiced the task so that, when scanned, they showed no learning effect. Each experiment consisted in 8 runs of duration 4'30'', each composed of 8 successive blocks of stimuli, in a latin square design. Each block began with an instruction presented for 500 ms, indicating to subjects how they had to respond to the following series of 12 stimuli (delay to first stimulus 4.8 s, stimulus duration 500 ms, SOA 2.4 s). Each block corresponded to one experimental condition (Fig. 1). Stimuli and instructions appeared at the centre of the screen.

Motor experiment:

Stimuli were color-filled discs, and subjects had to respond to stimuli by pressing one of two response buttons with their left or right thumb, according to the colors of stimuli (Fig. 1A). Condition-specific instructions indicated to subjects which stimuli would be presented and which stimulus-response associations they would have to use (Fig. 1B). Distractors were also presented, intermixed with stimuli (2/3 of stimuli, 1/3 of distractors in each block). Subjects were instructed not to respond to distractors. The order of stimuli and distractors was pseudo-randomly determined, and first-order relationships were controlled across blocks.

In single-response conditions, one response only was induced by a single stimulus (go/no go conditions). The instruction cue presented before the series of trials indicated the only stimulus that would be presented and then allowed subjects to select in advance the only response that should be given across the block ($I_{\text{cue-stim}} = 1\text{bit}$). Stimulus appearance merely indicated when to trigger the prepared response, and the information conveyed by stimuli was then minimal ($I_{\text{stim}} = 0\text{ bit}$). In these conditions, sufficient information was available before stimuli occurrences for *sensory control* to be exerted.

In dual-response conditions, two different responses were induced by two distinct stimuli with equal frequency (two forced choice response conditions), thus the instruction cue did not allow subjects to prepare for a specific response before the appearance of stimuli ($I_{\text{cue-stim}} = 0\text{bit}$). The information needed to select a response was conveyed by stimuli only ($I_{\text{stim}} = 1\text{ bit}$), and *sensory control* could be exerted only when stimuli occurred.

Then, in all conditions, one bit of the information required by *sensory control* to select the correct response was conveyed either by the instruction cue or by the stimuli (Fig. 3, *Top*).

As responses induced by the same stimuli were the same across the “fixed associations” conditions, stimuli were sufficient for subjects to determine the response to give, so the need for *episodic control* was null in these conditions ($I_{\text{epi}} = 0\text{ bit}$). Responses induced by the same stimuli varied across “variable associations” conditions, and subjects needed information about condition-specific S-R associations to answer accurately to each trial. This information was conveyed by the instruction cue and was used by *episodic control*: $I_{\text{epi}} = -\log_2(f)$, with f the relative frequency of given S-R associations among blocks including identical stimuli (Fig. 4).

Task experiment:

Stimuli were letters of the occidental alphabet, belonging to the set (a, e, i, o, u, y, b, d, g, k, t, A, E, I, O, U, Y, B, D, G, K, T), presented with equal frequencies. Contextual signals were the colors of letters and indicated which one of two categorization tasks (task 1:

vowel/consonant and task 2: upper/lowercase) subjects had to perform on the presented letter (Figure 2A). Subjects responded to each stimulus by pressing one of two buttons according to its category. For each task, stimuli belong to each category with equal frequency (0.5). Thus the need for *sensory control* was kept constant throughout the whole experiment ($I_{stim} = -\log_2(0.5) = 1$).

Condition-specific instructions indicated to subjects which colours would be presented and which tasks-sets they would have to select according to the colours of stimuli (Figure 2B). Distractors were also presented (colours associated with no task-set), mixed with stimuli accompanied by valid colours (1/3 distractors, 2/3 valid colours). Subjects had to press the left button in response to distractors, whatever the letter. The order of stimuli and distractors was pseudo-randomly determined, and first-order relationships were controlled across blocks.

In single-task conditions, one task only was induced by a single colour. The instruction cue presented before the series of trials indicated the only colour that would be presented throughout the block, and then allowed subjects to select in advance the only task-set that should be executed across the block ($I_{cue-cont} = 1$ bit). Stimulus appearance merely indicated when to execute the prepared task, and the information conveyed by the colour of stimuli was then minimal ($I_{cont} = 0$ bit). In these conditions, sufficient information was available before stimuli occurrences for *contextual control* to be exerted.

In dual-task conditions, two distinct colours induced two different task-sets with equal frequency, thus the instruction cue did not allow subjects to prepare for a specific task ($I_{cue-cont} = 0$ bit). The information needed to select a task-set was conveyed by coloured stimuli only ($I_{cont} = 1$ bit), and *contextual control* could be exerted only when stimuli appeared.

Then, in all conditions, one bit of the information required by *contextual control* to select the correct task-set was conveyed either by the instruction cue or by the coloured stimuli (Fig. 3, *Bottom*).

As task-sets induced by the same colours were the same across the “fixed associations” conditions, colours were sufficient for subjects to determine the task to execute, so the need for *episodic control* was null in these conditions ($I_{epi} = 0$ bit). Task-sets induced by the same colours varied across “variable associations” conditions, and subjects needed information about condition-specific associations between colours and task-sets to answer accurately to each trial. This information was conveyed by the instruction cue and was used by *episodic control*: $I_{epi} = -\log_2(f)$, with f the relative frequency of given associations between colours and task-sets among blocks including identical colours (Figure 4).

Data acquisition and preprocessing

We used expe6 software for stimulus presentation. A 3T Bruker whole body and RF coil scanner was used to acquire a structural brain scan (128 slices of 1.2 mm thickness in AC-PC plane) followed by 8 functional runs of 112 scans (TR = 2.4 s, TE = 40 ms, FOV = 24x24 cm, 26 slices of 4.5 mm thickness in AC-PC plane).

fMRI data were preprocessed using SPM99 software package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm99.html>), with standard motion correction, linear normalization to the stereotaxic MNI template (voxel size 4x4x4 mm³, spatial smoothing (FWHM 10 mm) and temporal low-pass filtering (Gaussian kernel 4s).

Statistical analysis

A general linear model of the BOLD signal measured was applied to the data, modelling conditions as box-car functions convolved by the canonical hemodynamic response function. For all conditions, we defined the preparation phase as the time interval between the instruction cue and the presentation of the first stimulus, and the execution phase as the period from the first stimulus till the end of the series of stimuli.

In our previous study, we had characterized the frontal regions engaged at each level of control in the execution phase, as follows:

- regions involved in *sensory control* in the execution phase were characterized by a larger activity in dual response than in single response conditions during the series of trials (response switching effect).
- regions involved in *contextual control* in the execution phase were characterized by a larger activity in dual task than in single task conditions during the series of trials (task switching effect).
- regions involved in *episodic control* in the execution phase were characterized as showing an activity during the series of trials varying parametrically with I_{epi} in the two experiments (episode effect).

These analyses characterized six regions in the lateral frontal cortex, in which signal was significantly sensitive to these contrasts ($p < 0.05$, corrected for multiple comparisons):

- left and right anterior LPFC (MNI coordinates -34, 32, 20, volume 4.3 cm³; MNI coordinates 38, 32, 20, volume 6.3 cm³) showed an effect of episode only.
- left and right posterior LPFC (MNI coordinates -38, 8, 20, volume 8 cm³; MNI coordinates 42, 8, 28, volume 2.2 cm³) showed additive effects of task-switching and episode.

- left and right premotor regions (MNI coordinates -26, -8, 56, volume 1.8 cm³ ; MNI coordinates 26, -8, 52, volume 0.4 cm³) showed additive effects of response-switching, task-switching and episode.

These regions verified the cascade model of cognitive control (Koechlin et al., 2003), with each region showing its specific effect as well as effects showed by anterior regions. During the execution phase, anterior LPFC was then involved in *episodic control*, posterior LPFC in *contextual control*, and premotor regions in *sensory control*.

In the present study, to test if these regions were also engaged cognitive control in the preparation phase, we first conducted a region of interest (ROI) analysis, by testing the preparation effects directly on the signal average over the above-threshold voxels of each cluster. Involvement in *sensory control* in the preparation phase was characterized by a significantly larger activity in single response than in dual response conditions measured during the preparation phase (response-preparation effect). Involvement in *contextual control* in the preparation phase was characterized by a significantly larger activity in single task than in dual task conditions measured during the preparation phase (task-preparation effect). Involvement in *episodic control* in the preparation phase was characterized by an activity varying parametrically with I_{epi} in the two experiments (episode effect) during the preparation phase.

For this ROI analysis, for each subject and each condition, values of parameter estimates were extracted and averaged over each cluster. Parameter estimates corresponding to the preparation phase underwent a univariate repeated-measure ANCOVA, with experiment (motor versus cognitive) and number of alternatives (single- versus dual-response or single- versus dual- tasks-sets) as within-subjects factors and episode ($I_{cue} = 0, 1$ or 2) as within-subjects covariate). Sensory and context effects were assessed separately, by the same ANCOVAs excluding the factor of experiment. In all ANCOVA analyzes, subjects were entered as a random-effect variable of non-interest.

Then, we tested the same contrasts in a whole brain analysis to determine if other frontal regions were engaged in cognitive control in the preparation phase. Brain regions exhibiting significant contrasts of parameters estimates across conditions were first identified using a fixed-effect analysis (voxel-wise threshold : $Z = 4.3$, $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons ; cluster-wise threshold : 576mm³, $p < 0.05$). Then, in order to account for between-subjects variability and to allow statistical inferences at the population level, regional activations were further confirmed using a random-effect analysis (voxel-wise threshold :

$p < 0.05$, cluster-wise threshold : $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons over the search volumes).

Finally, to identify regions involved in the maintenance of several task-sets, we looked with a whole brain analysis for regions more activated in dual-task conditions than in single-task conditions in both the preparation phase and the execution phase.

Results

Behavioural data

Mean reaction times (RTs) significantly increased with response switching ($F=90.5$, $P<0.001$), task switching ($F=85.9$, $P<0.001$) and episode ($F=297.1$, $P<0.001$) factors (see figure in Koechlin et. al, 2003). RTs were also significantly higher in task experiment compared to motor experiment ($F=127.9$, $P<0.001$). The effects of response switching and task switching were additive with the effect of episode (interaction, both F 's <1.8 , $P>0.2$).

Clusters characterisation

To test the engagement in the preparation phase of the lateral frontal regions involved in the execution phase, we performed ANOVAs on parameter estimates corresponding to the preparation phase in all frontal regions previously described and showing response-switching, task-switching and/or episode effects during the execution phase.

We wondered if anterior LPFC regions could exert episodic control in preparation of stimuli occurrence, and then tested for an episode effect in these regions. We found a significant effect of episode in the preparation phase in left anterior LPFC ($F(1,11)=6.66$, $p=0.029$), in both experiments (episode by experiment interaction $F(1,11)<1$) (*Fig. 6, Top*). However this episode effect was not observed in right anterior LPFC ($F(1,11)<1$, episode by hemisphere interaction $F(1,11)=7.26$, $p=0.021$). Furthermore, left anterior LPFC displayed no task- nor response-preparation effect (preparation effect $F(1,11)<1$, no interaction with experiment ($F<1$), nor with hemisphere ($F<1$), nor with episode ($F(1,11)=2.621$, $p=0.134$)).

To address the hypothesis that *contextual control* monitors the selection of task-sets on the basis of contextual signals preceding or accompanying stimuli occurrences, we tested if regions engaged in *contextual control* in the execution phase were also engaged in *contextual control* in the preparation phase. Left posterior LPFC showed significant effects of task- and response-preparation ($F(1,11)=13.96$, $p=0.003$; preparation by experiment interaction: $F(1,11)<1$; preparation by episode interaction $F(1,11)<1$), showing that this region exerts *contextual control* in preparation of as well as in reaction to stimuli occurrences, provided sufficient information is supplied (*Fig. 6, middle*). In *Fig. 7A* are displayed the temporal courses of BOLD signal within left posterior LPFC, showing higher activity in single-response than in dual-response conditions during the preparation phase and higher activity in single-task than in dual-task conditions in the preparation phase and higher activity in dual-task than in single-task conditions in the execution phase (*Fig. 7A*). No task- neither

response-preparation effects were found in right posterior LPFC ($F(1,11)<1$, preparation by hemisphere interaction in posterior LPFC : $F(1,11)=7.3$, $p=0.021$). Left posterior LPFC also showed a significant effect of episode in the preparation phase in both experiments, though it was higher in the motor experiment ($F(1,11)=40.31$, $p<0,001$) than in the task experiment ($F(1,11)=3.83$, $p=0.076$; episode by hemisphere interaction $F(1,11)=18.41$, $p=0.001$)(*Fig. 6, middle*).

Finally, we proposed that *sensory control* monitors the selection of responses on the basis of sensory signals preceding or triggering the need for a response. We then expected premotor regions, engaged in *sensory control* in the execution phase, to be also engaged in *sensory control* in the preparation phase. Moreover, as posterior LPFC and premotor regions show a hierarchical organization in the execution phase (i.e., premotor regions are activated by *contextual control* in the execution phase), we expected premotor regions to be also activated by *contextual control* in the preparation phase. Indeed, premotor regions showed both task-preparation and response-preparation effects ($F(1,11)=8.80$, $p=0.013$, no interaction with experiment or hemisphere: both $F_s<1$)(*Fig. 6, bottom*). In *Fig. 7B* are displayed the temporal courses of BOLD signal within premotor regions, showing higher activity in single-response than in dual-response conditions during the preparation phase and, in contrast, higher activity in dual-response than in single-response conditions during the execution phase (*Fig. 7B*). Moreover, premotor regions showed a significant effect of episode in the preparation phase in the motor experiment ($F(1,11)=22.60$, $p=0.001$) but not in the task experiment, where premotor activity rather tended to decrease as the demand for episodic control increased ($F(1,11)=4.43$, $p=0.059$, episode by experiment interaction $F(1,11)=15.06$, $p=0.003$)(*Fig. 6, bottom*).

The left frontal regions activated by response-preparation, task-preparation and episodic control during preparation are displayed on *Fig. 5*.

Comparisons of response-selection and task-selection contrasts in the frontal regions engaged during the preparation phase versus the execution phase are displayed on *Fig. 8*. These show that task-preparation and task-switching activate common regions (i.e., left posterior LPFC and premotor regions), and that response-preparation and response-switching both activate premotor regions. The only asymmetrical effect we observe in these regions between preparation and execution phases is that the left posterior LPFC was activated by response-preparation but not by response-switching.

We also performed a whole brain analysis for each of the previous contrasts. No other frontal regions than those reported above showed response-preparation or task-preparation

effects, even with a more liberal threshold of 0.01 uncorrected. One cluster located in the medial frontal cortex showed an episode effect in the preparation phase in both experiments ($p < 0.05$ corrected over the search volume, MNI coordinates -6, 8, 48, volume 1.1 cm³).

We also looked for regions whose activity varied with the number of tasks to maintain within working memory, that is, which were more activated in dual task than in single task conditions in both preparation and execution phase. This analysis revealed no cluster ($p = 0.01$, uncorrected).

Discussion

Aims of this study

The present study aimed to better understand the organisation of cognitive control in the frontal cortex, especially in preparation of stimuli occurrences. In the fMRI experiments we designed, visual stimuli were presented, to each of which subjects had to respond manually according to its category.

The amount of information required to select the correct response to a trial varied between conditions, and was shared between the stimulus itself, a contextual signal accompanying the stimulus and an instruction cue preceding the series of stimuli. This allowed us to distinguish

(1) between *sensory control* (the selection of motor responses on the basis of sensory information), *contextual control* (the selection of task-sets on the basis of contextual information) and *episodic control* (the use of past information, maintained through a whole temporal episode, to select task-sets)

(2) between *preparation* (selection before stimulus occurrence) and *execution* (selection in reaction to stimulus occurrence).

In our previous study, we showed that, during task execution, lateral frontal regions are hierarchically organised as a cascade of cognitive control going from anterior LPFC engaged in *episodic control* to posterior LPFC engaged in *contextual control* and to premotor regions engaged in *sensory control*.

In the present study, we sought for the neural substrates of each level of cognitive control during preparation. We showed that:

- at each level of cognitive control, regions engaged during the preparation phase were also engaged during the execution phase.
- in this study, selection occurs as soon as information is available, not only when a response is needed.
- lateral frontal regions show a cascadic organisation in the preparation phase as well as in the execution phase: preparation occurs from the higher level of control to the lower level that can be prepared.

Selection occurs in the same regions during preparation and during execution

The present results show that lateral premotor cortex, bilaterally, is engaged in *sensory control*, whether it occurs during the preparation phase or during the execution phase. Similarly, we found that left posterior LPFC was engaged in *contextual control* during preparation as well as during execution. These findings support the idea that these lateral frontal regions are each engaged in one single selection process that can take place proactively as well as reactively. Proactive control and reactive control are defined by Todd Braver as distinct operating nodes within cognitive control, the former corresponding to pre-stimulus processing and the latter to post stimulus processing (Braver et al., 2007). In accordance with the present results, Todd Braver suggested that both *proactive* and *reactive* control mechanisms engaged left posterior LPFC. The present results also replicate Marcel Brass and Yves Von Cramon's finding: with a cued task-switching protocol, they showed that the selection of task-sets activates premotor and posterior LPFC regions earlier when the cue was presented before the stimulus than when they were both presented simultaneously (Brass and von Cramon, 2002). However, their protocol did not allow to distinguish between premotor and posterior LPFC activities. Finally, we show that *episodic control* takes place within left anterior LPFC as soon as episodic information is provided and until the end of the episode, suggesting that anterior LPFC acts upstream from posterior frontal regions to bias task-related representations.

The nature of representations within frontal regions

In the execution phase, lateral prefrontal regions exerted control by biasing representations in lower levels until a response was selected. In the preparation phase, however, only partial information was given by the instruction cue to respond to the following series of stimuli. Particularly, information related to episodic control in the motor experiment allowed subjects to select S-R mappings but not responses, and this, during the preparation phase, activated from the left anterior LPFC to the left posterior LPFC and to the premotor cortex, suggesting that not only responses, but also S-R mappings are selected within the premotor cortex. Similarly, when contextual control exerted in the preparation phase allowed to select a task-set, that is a set of S-R mappings, premotor regions were activated. In the task experiment, information related to episodic control allowed subjects to select a mapping set between contexts and tasks, and this, during the preparation phase, activated left anterior as well as posterior LPFC, suggesting that not only task-sets, but also context-task mappings

were selected within caudal LPFC. However episodic control in the task experiment did not activate premotor regions during the preparation phase, demonstrating that if premotor regions are involved in the direct selection of responses as well as in the pre-selection of a set of responses conditioned by stimuli, they are not involved when the information provided does not allow to directly (pre)select responses.

This interpretation also accounts for the activation we observe within left posterior LPFC when sensory control is exerted during the preparation phase: the preselection of a response conditioned to the subsequent appearance of a given stimulus is equivalent to the selection of a task-set, implemented within left posterior LPFC.

Differential engagement of left and right lateral prefrontal regions

Sensory control engaged the premotor cortex in both hemispheres, in preparation as well as in reaction to stimuli occurrences. This bilateral engagement likely results from subjects selecting responses made with both hands, each premotor region being involved in selection of movements executed by the contralateral hand (Schluter et al., 1998; Schluter et al., 2001). In contrast, we did not observe such a consistent symmetry with LPFC regions engaged in contextual and in episodic control. Although both levels of control were associated with bilateral activation in respectively posterior and anterior LPFC during the execution phase, only the regions of the left hemisphere were engaged during the preparation phase. Other studies have suggested that left and right LPFC make distinct contributions to cognitive control (Aron et al., 2004a; Bunge, 2004), and particularly that the right LPFC plays a crucial role in the inhibition of irrelevant task-sets (Mayr et al., 2006; Konishi et al., 1999) or responses (Garavan et al., 1999; Chambers et al., 2006; Aron et al., 2003; Rubia et al., 2003; Aron et al., 2004b; Hodgson et al., 2007). The involvement of LPFC in episodic memory processes also shows asymmetrical effects, with the left LPFC more activated during encoding and the right LPFC more activated during the retrieval phase (Tulving et al., 1994). This can be related to the asymmetry observed in cognitive control experiments, for selection of the correct item during retrieval requires to inhibit representations of competing items presented to subjects or stocked in memory.

In the present experiments, left and right LPFC show a functional dissociation between the preparation phase, activating left LPFC only, and the execution phase, activating left and right LPFC. As the stimuli presented in the execution phase can be associated with several responses according to distinct task-sets, subjects are confronted with high levels of

interference while they respond to stimuli. In contrast, when selecting a task-set before the occurrence of stimuli, subjects deal with lower levels of interference. Inhibitory control would then be recruited specifically when interference and conflict are high, that is, in the execution phase.

Selection, rather than maintenance, is the core of cognitive control processes

Taken together, these and our present results then suggest that cognitive control is a multiple process, composed of both inhibitory and activatory processes: right LPFC would be specifically involved in inhibiting previously used but currently irrelevant representations while left LPFC would be involved in activating currently relevant representations. These complementary processes would both contribute to the selection of the correct behavior.

Another putative process that can possibly contribute to cognitive control is the maintenance within working memory of the task-sets that are likely to be used in the current block. It has been shown that activity in lateral frontal regions increase with increasing working memory load, that is, with the number of items that must be maintained during a delay (Bunge et al., 2001; Leung et al., 2002; Rypma et al., 2002). If task performance, in the present experiments, has a working memory component, it should be revealed with fMRI as activity increasing with the number of task-sets (task-load effect) or responses (response-load effect) that are relevant in the current block in the preparation phase as well as in the execution phase. However we failed to find any frontal region showing such an effect of task load or response-load when subjects prepared for mixing tasks or responses. This suggests that, even when prepared to execute two task-sets in the subsequent block, subjects select only one task-set at a time. Similarly, subjects seem to select only one response at a time and not preload several possible responses. This supports the hypothesis that the selection of task-sets (respectively, responses) is a fully exclusive mechanism, activating only one task-set (respectively, response) at a time while inhibiting other, competing, task-sets (respectively, responses). This might be an optimal strategy to reduce interference effects.

Anteroposterior specialization within LPFC

The present study shows that the selection of a task-set occurs within left posterior LPFC in preparation of stimuli occurrences. Posterior LPFC would then be able to bias in advance premotor representation of S-R mappings. However, in the motor experiment, the selection of S-R mappings between interfering ones engages not only posterior LPFC but also

anterior LPFC exerting episodic control. This questions the distinction between *contextual* and *episodic control* processes.

One possibility, proposed in (Koechlin et al., 2003), is that *contextual control* and *episodic control* integrate representations over different time-scales: in continuity (or up to a few seconds) for *contextual control*, and up to at least several tens of seconds for *episodic control*. This interpretation is supported by a study from Sylvia Bunge: using instruction cues giving subjects either the response or stimulus-response contingencies, she showed that the whole cascade of cognitive control from anterior LPFC to premotor regions was activated during the long delay following cue presentation for both types of cues, including those requesting the simple maintenance of the response (Bunge, 2004).

However, there is another way to explain activities within posterior and anterior LPFC. The representations selected by posterior LPFC in the task experiment are categorisation task-sets, with each category (vowel, consonant, lower case, upper case) uniquely associated with a motor response. The categorisation can be biased from contextual cues towards the task-relevant dimension, leading to reduced interference from responses induced by the irrelevant dimension. In contrast, the representations selected by anterior LPFC in both experiments are fully interfering associations involving consistently the colour dimension: colour-response associations in the motor experiment, and colour-task associations in the task experiment. There no dimension biasing can help to select the relevant associations, which must be strongly represented to face irrelevant associations induced by the appearance of stimuli (in the motor experiment) or contexts (in the task experiment). This raises the possibility that posterior LPFC is engaged in cognitive control when conflict between representations is low, whereas anterior LPFC is able to deal with higher conflict levels. This is supported by a recent study from Eveline Crone, who shows, with a cued rule-selection protocol using univalent and bivalent S-R mappings, that the selection of S-R mappings on the basis of an instruction cue presented only 500 ms before the stimulus activated left anterior LPFC (Crone et al., 2006; see also Schumacher et al., 2007). Furthermore, she additionally showed, using blocked conditions, that left anterior LPFC was more activated when using the rule learned second than the rule learned first, confirming the engagement of anterior LPFC in the selection of S-R mappings in presence of interference. Another very elegant study (Sakai et al., 2002) of interference-resistant working memory demonstrated that sustained activity in anterior LPFC conferred to short-term memories a resistance to distractors.

This second hypothesis is however fully compatible with the previous one, and can be considered as an extension of it, since representations maintained active over a long period are more susceptible to interference than representations maintained over a shorter period. Yet further research is necessary to find out if the functional roles of anterior and posterior LPFC regions are contingent on the duration of memories or on the level of interference to deal with.

Information encoding during preparation

The present study shows that, when appears a cue indicating which rule is relevant for the next series of stimuli, S-R mappings are selected within premotor regions by left posterior LPFC, and context-task associations are selected within left posterior LPFC by left anterior LPFC. This addresses the question of how this information enters the frontal cascade during preparation: is it at the higher level, which then exerts control on the lower level as long as representations are relevant, or, in contrast, are representations encoded first at the lower level and, if necessary, sent to the higher level to trigger control? Jonathan Wallis and Earl Miller, studying the neuronal correlates of rule-guided actions in the PFC and PMC of rhesus monkeys, found that although there was a large degree of overlap in the neuronal properties of the PFC and PMC during task preparation, premotor neurons showed rule selectivity 135 ms earlier than PFC neurons (Wallis and Miller, 2003). This result supports the hypothesis that rule (i.e., S-R mappings) is first encoded by premotor neurons. Then, triggered by a yet unidentified signal (prediction of a delay occurrence, weakness of representations against irrelevant ones?), relevant rule-representations would expand to PFC neurons, which would maintain rule-selective activity and bias PMC representations as long as the rule stays relevant.

Conclusion

The present study aimed to further specify the cascade model of cognitive control by examining neural activity within lateral frontal regions during preparation. We showed that bilateral premotor regions, left posterior LPFC and left anterior LPFC were engaged respectively *in sensory control*, *contextual control* and *episodic* during the preparation as well as during the execution of responses or task-sets, suggesting that selection is a unique process engaging the same frontal regions whether it occurs in a preparatory fashion or during task performance. We further showed that the cascadic organisation of lateral frontal regions is set

up since the preparation phase, and occurs from the higher level of control to the lower level that can be prepared.

Figure 1

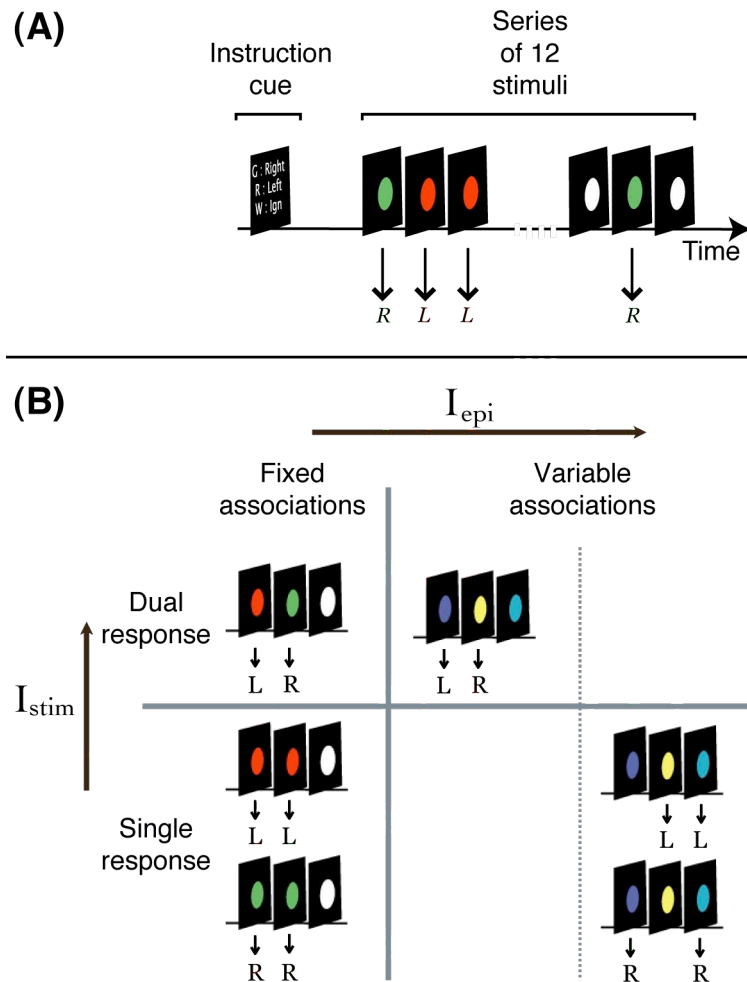


Figure 1: Motor experiment. **(A)** Succession of events within a block. Subjects selected left, right or no response according to the color of each stimulus. **(B)** Manipulation across experimental conditions of the amount of information conveyed by stimuli (I_{stim}) and of the amount of episodic information conveyed by the instruction cue (I_{epi}). L: left-hand response; R: right-hand response.

Figure 2

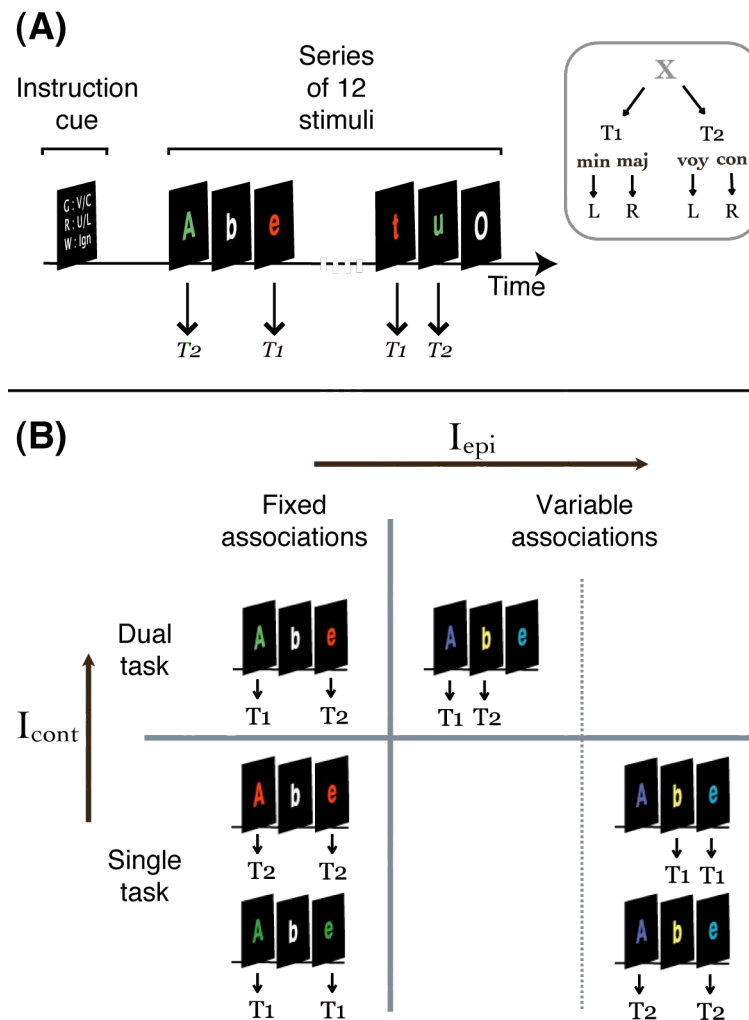


Figure 2: Task experiment. **(A)**(left) Succession of events within a block. Subjects selected task 1, task 2 or no task according to the color of each stimulus. (right) S-R contingencies of each task-set. **(B)** Manipulation across experimental conditions of the amount of information conveyed by contextual signals (I_{cont}) and of the amount of episodic information conveyed by the instruction cue (I_{epi}). T1: Task 1, uppercase/lowercase discrimination task. T2: Task 2, vowel/consonant discrimination task. L: left-hand response; R: right-hand response.

Figure 3

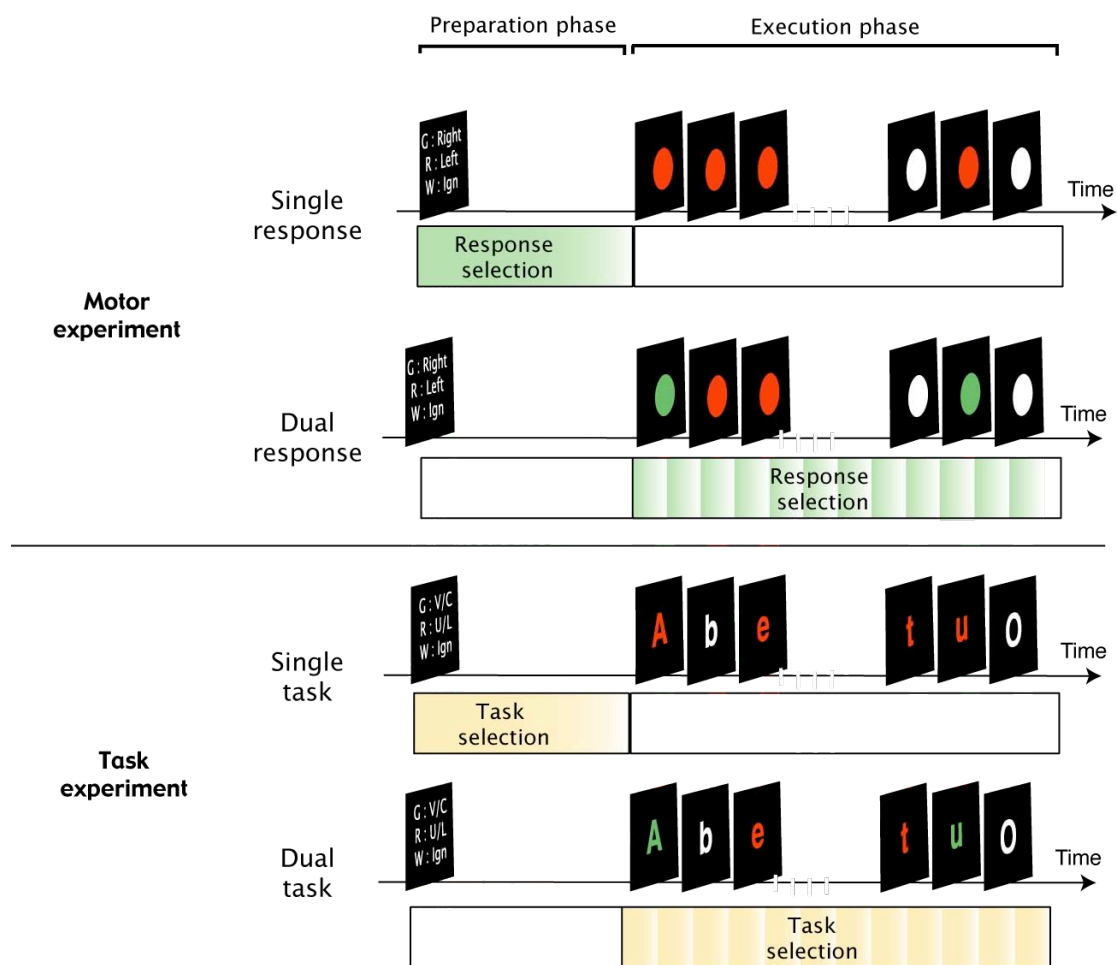


Figure 3: Time of occurrence, according to conditions, of the information necessary to sensory and to contextual control to operate (see methods). (Top) In the motor experiment, information allowing *sensory control* is provided by the instruction cue in the single-response condition, whereas it is conveyed only by stimuli in the dual-response condition, illustrated by the green area. (Bottom) In the task experiment, information allowing *contextual control* is provided by the instruction cue in the single-task condition, whereas it is conveyed only by contextualized stimuli in the dual-task condition, illustrated by the yellow area.

Figure 4

	Motor experiment			Task experiment			Both experiments				
	Condition	Respond left to	Respond right to	Ignore	Condition	Execute Task1 on	Execute Task2 on	Ignore	frequency of blocks through experiment	frequency of associations	icue = $-\log(f)$ (in bits)
Fixed associations	Single response		—		Single task		—		1/8	1	0
		—				—			1/8		
	Dual resp.				Dual task				1/4		
Variable associations	Single response		—		Single task		—		1/8	0.25	2
		—				—			1/8	0.25	2
	Dual resp.				Dual task				1/4	0.5	1

Figure 4: Stimuli presented in each experimental condition in (*left*) motor experiment and (*middle*) task experiment. (*Right*) In both experiments, the amount of episodic information conveyed by the instruction cue is related to the frequency of selection of a given response when a given stimulus is presented through the experiment. Through the 3 top rows of the array (fixed associations conditions), color-response and color-task associations remain constant, whereas they vary between the three bottom rows (variable association conditions).

Figure 5

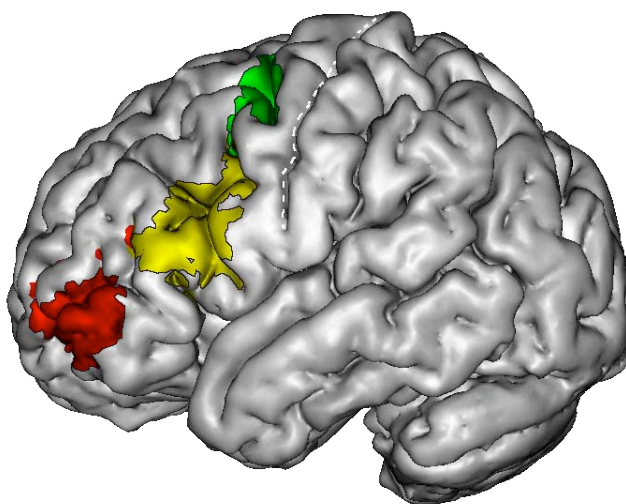


Figure 5: Regions of the left lateral frontal cortex involved in sensory control (green, premotor cortex), contextual control (yellow, posterior LPFC) and episodic control (red, anterior LPFC) during preparation as well as during execution projected on the cortical surface of a normalized brain (using BrainVISA/Anatomist software. Cointepas et al., 2001). The dashed white line designates the central sulcus.

Figure 6

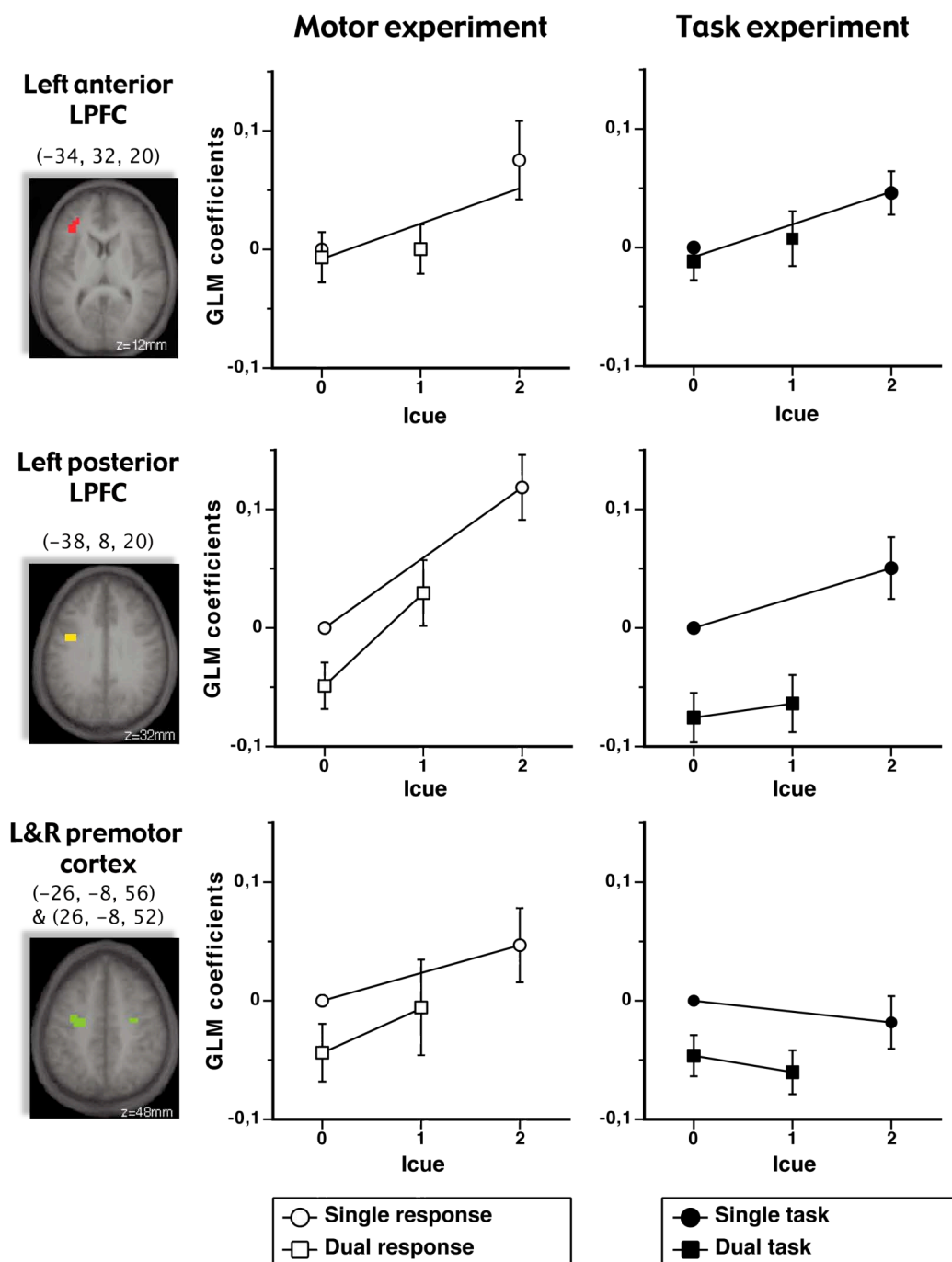


Figure 6: GLM coefficients averaged across voxels in regions involved in cognitive control in the preparation phase of each condition, plotted against the amount of information conveyed by the instruction cue. (left) Motor experiment, (right) Task experiment. Error bars represent between subjects SEM.

Figure 7

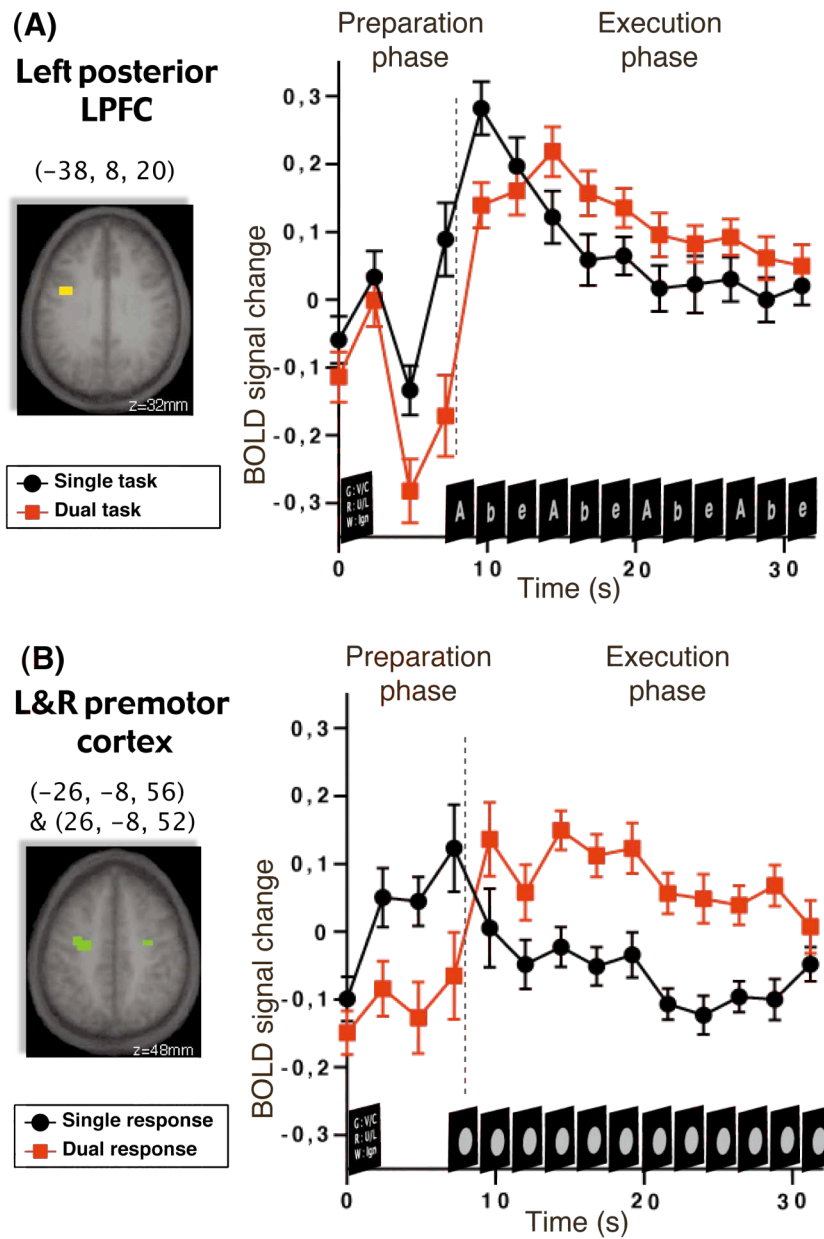


Figure 7: Temporal course of BOLD signal. (A) Signal within premotor regions in the motor experiment. (B) Signal within left posterior LPFC in the task experiment. As signal in these regions showed no interaction between episode and sensory or context factors, signal was averaged across conditions to point out single versus dual response (A) and single versus dual task (B) comparisons. Errors bars represent between-subjects SEM.

Figure 8

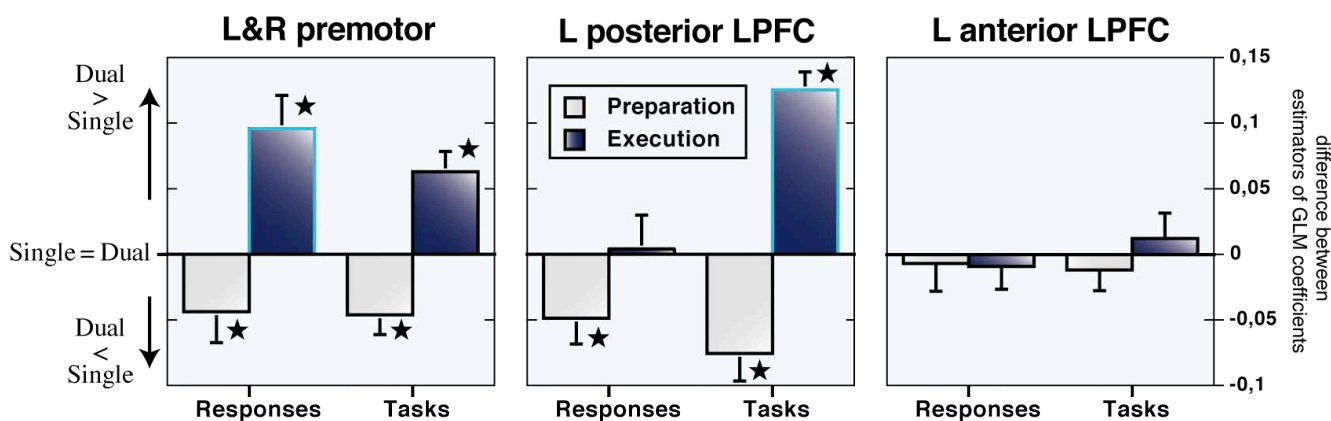


Figure 8: Comparison, within each lateral frontal region involved in the preparation phase, of response- and task-selection signals in preparation and execution phases. In ordinate is reported the difference between GLM parameters for dual response and single response conditions (left half of each plot), and the difference between GLM parameters for dual task and single task conditions (right half of each plot), in the preparation phase (grey bars) and the execution phase (blue bars); only conditions with null episodic information were included. The contrasts used to characterize regions are, when shown, surrounded with a light blue frame. Errors bars represent between-subjects SEM. Stars denote significant activations ($p < 0,05$).

VI - Article 3 : Contribution of the parietal cortex to executive control

Dans cette dernière étude, nous testons l'hypothèse de Joaquin Fuster selon laquelle chaque région du CPF latéral forme un réseau fonctionnel « perception-action » avec une région spécifique du cortex pariétal postérieur ou temporal. Nos résultats confirment cette hypothèse, montrant que les régions frontales latérales engagées dans le contrôle cognitif ont chacune une région fonctionnellement homologue dans le cortex pariétal. Des régions situées dans le lobule pariétal inférieur gauche et droit sont homologues des régions antérieures du CPF latéral et sous-tendent le *contrôle épisodique*, c'est-à-dire la sélection des tâches en fonction d'une instruction passée. Des régions situées dans la partie postérieure du sillon intrapariétal gauche et droit sont homologues des régions caudales du CPF latéral et sous-tendent le *contrôle contextuel*, c'est-à-dire la sélection des tâches en fonction de signaux contextuels. Une région située dans la partie antérieure du sillon intrapariétal gauche est homologue des régions prémotrices et sous-tend le *contrôle sensoriel*, c'est-à-dire la sélection des réponses en fonction des stimuli.

De plus, nos résultats suggèrent qu'alors que les régions frontales latérales ont une organisation fonctionnelle hiérarchique, ces régions pariétales sont organisées en modules indépendants.

Enfin, une région située au niveau du lobule pariétal supérieur gauche n'a pas de région fonctionnellement homologue dans le CPF, et montre une activité liée à la sélection à la fois des tâches et des actions pendant la phase d'exécution des tâches. Ce profil d'activité suggère que le lobule pariétal supérieur gauche encode les associations entre les représentations sensorielles et l'action.

Contribution of the parietal cortex to executive control

Chrystele Ody, Etienne Koechlin

Institut National de la Sante et de Recherche Medicale, Universite Pierre et Marie Curie, 9,
quai St Bernard, 75005 Paris, France

Abstract:

Cognitive control processes are hierarchically implemented within lateral frontal cortex (Koechlin et al., 2003). In the present study, we tested with functional magnetic resonance imaging (fMRI) the hypothesis proposed by Joaquin Fuster, according to which each lateral frontal region engaged in cognitive control is part of a “perception-action” functional network engaging a specific region within the posterior associative cortices (Fuster, 2001). The results support this hypothesis, showing that lateral frontal regions involved in cognitive control each admit a functionally homologous region in the parietal cortex. Regions located bilaterally in the lateral inferior parietal lobule (IPL) are homologous to rostral LPFC and support *episodic control*, i.e. the use of past information to select task-sets. Posterior intraparietal sulcus (IPS, bilaterally) is homologous to caudal LPFC and supports *contextual control*, i.e., the selection of task-sets on the basis of contextual information. Left anterior IPS is homologous to lateral premotor regions and supports *sensory control*, i.e., the selection of responses on the basis of sensory information. Moreover, the results suggest that whereas lateral frontal regions are hierarchically organized, parietal regions is rather organized as independant modules. Finally, a region in left posterior superior parietal lobule had no functional homologue in the frontal cortex, and showed a stimulus-locked activity during task- and response-selection. This suggests that left posterior SPL encodes the mappings between sensory representations and actions.

Introduction

Cognitive control is defined as the set of processes guiding the selection of appropriate actions according to one's internal goals and to external events. When a percept containing crucial information for the selection of behaviour appears, two kinds of cognitive control are engaged: attentional control, which selects relevant information within the percept, and executive control, which selects its associated behaviour (Jiang and Kanwisher, 2003). This externally driven selection of action typically activates regions within the frontal and parietal cortices (Brass and von Cramon, 2004b ; Dreher et al., 2002 ; Liu et al., 2003 ; Serences et al., 2004 ; Watanabe et al., 2002).

Our previous work has shown that lateral frontal cortex is functionally hierarchically organized along the antero-posterior axis (Koechlin et al., 2003). Premotor regions are engaged in the selection of responses on the basis of stimulus information; caudal lateral prefrontal cortex (LPFC) is engaged in the selection of task-sets on the basis of information conveyed by contextual cues accompanying stimuli occurrences. Finally, rostral LPFC is engaged in episodic control, that is, the use of past information, maintained through a whole series of stimuli, to select appropriate tasks or responses. This organisation is hierarchical since each of these LPFC regions exerts control on the immediate posterior region.

The present paper aims to test the hypothesis proposed by Joaquin Fuster, who suggested the existence of parallel and interacting hierarchies of perceptual and executive control processes in, respectively, posterior associative and frontal cortices (Fuster, 2001).

Joaquin Fuster proposed that frontal regions support the selection of actions or task-sets while parietal regions support the selection of task-relevant perceptual information, which is supported by empirical data (Curtis and D'Esposito, 2006 ; Sugiura et al., 2004); the high inter-dependence of these two processes would lead to simultaneous processing in both assemblies and then to quasi-systematic co-activation of frontal and parietal areas in fMRI studies of cognitive control processes. Sylvia Bunge proposed a close hypothesis: parietal cortex would be involved in activating possible responses on the basis of learned stimulus-response associations, and prefrontal cortex would be recruited when there is a need to select between competing responses (Bunge et al., 2002). These two hypotheses concord about the role of the PFC. However, do regions of the parietal cortex encode stimuli, responses, or their combinations? Furthermore, if there is functional homology between frontal and parietal regions, can the same functional dissociation as in lateral frontal cortex be established within the parietal cortex? Previous works show that there is some functional specialization within

parietal cortex (Culham and Kanwisher, 2001a ; Pollmann et al., 2006 ; Rushworth et al., 2001b ; Rushworth et al., 2001c). However, the relationship between parietal regions remains unclear: are they, as suggested by Joaquin Fuster, hierarchically organized in a similar manner as lateral frontal regions?

To test these assumptions and better understand the cortical organisation of cognitive control, we analyzed frontal and parietal activities in an fMRI experiment separating the three levels of cognitive control described in Koechlin et al., 2003.

Materials & Methods

Experimental parameters manipulated

We conducted two fMRI experiments. In both experiments, each trial consisted in a single stimulus to which subjects responded by a button press. The information necessary to select the correct response to each stimulus was conveyed by the stimulus itself, a contextual cue accompanying stimulus occurrence and an instruction cue preceding each series of stimuli.

We varied through the motor experiment the demand for *sensory control* and the demand for *episodic control*. *Sensory control* could be exerted, according to conditions, on the basis of information provided either by the instruction cue about the stimuli ($I_{\text{cue-stim}}$) or directly by the stimuli (I_{stim}). This allowed us to distinguish between *sensory control* exerted in preparation of stimuli occurrences and *sensory control* exerted when a stimulus appears.

We varied through the task experiment the demand for *contextual control* and the demand for *episodic control*. *Contextual control* could be exerted, according to conditions, on the basis of information provided either by the instruction cue about subsequent contextual cues ($I_{\text{cue-cont}}$) or directly by the contextual cues accompanying the stimuli (I_{cont}). This allowed us to distinguish between *contextual control* exerted in preparation of stimuli occurrences and *contextual control* exerted when a stimulus appears.

In both experiments, *episodic control* could be exerted on the basis of information provided by the instruction cue only.

Behavioral protocol

Twelve subjects presenting no neurological nor psychiatric disorder (6 women and 6 men, aged 19-29 years) participated to both experiments, with the order of experiments being counterbalanced between subjects. They all provided written informed consent approved by the French Ethics Committee. A few days before each scanning session, subjects underwent a training session, in which they learned and practiced the task so that, when scanned, they showed no learning effect.

Each experiment consisted in 8 runs of duration 4'30'', each composed of 8 successive blocks of stimuli, in a latin square design. Each block began with an instruction presented for 500 ms, indicating to subjects how they had to respond to the following series of 12 stimuli (delay to first stimulus 2.9 s, stimulus duration 500 ms, SOA 2.4 s). Each block corresponded

to one experimental condition (Fig. 1). Stimuli and instructions appeared at the centre of the screen.

Motor experiment:

Stimuli were color-filled discs, and subjects had to respond to stimuli by pressing one of two response buttons with their left or right thumb, according to the colors of stimuli (Fig. 1, *top left*). Instructions indicated to subjects which stimuli would be presented and which stimulus-response associations they would have to use (Fig. 1, *bottom left*). Distractors were also presented, melted with stimuli (2/3 of stimuli, 1/3 of distractors in each block). Subjects were instructed not to respond to distractors. The order of stimuli and distractors was pseudo-randomly determined, and first-order relationships were controlled across blocks.

In single-response conditions, one response only was induced by a single stimulus (go/no go conditions). The instruction cue presented before the series of trials indicated the only stimulus that would be presented and then allowed subjects to select in advance the only response that should be given across the block ($I_{\text{cue-stim}} = 1\text{ bit}$). Stimulus appearance merely indicated when to trigger the prepared response, and the information conveyed by stimuli was then minimal ($I_{\text{stim}} = 0\text{ bit}$). In these conditions, sufficient information was available before stimuli occurrences for sensory control to be exerted.

In dual-response conditions, two different responses were induced by two distinct stimuli with equal frequency (two forced choice response conditions), thus the instruction cue did not allow subjects to prepare for a specific response before the appearance of stimuli ($I_{\text{cue-stim}} = 0\text{ bit}$). The information needed to select a response was conveyed by stimuli only ($I_{\text{stim}} = 1\text{ bit}$), and sensory control could be exerted only when stimuli occurred.

Then, in all conditions, one bit of the information required by sensory control to select the correct response was conveyed either by the instruction cue or by the stimuli (Fig. 2, *top*).

As responses induced by the same stimuli were the same across the “fixed associations” conditions, stimuli were sufficient for subjects to determine the response to give, so the need for episodic control was null in these conditions ($I_{\text{epi}} = 0\text{ bit}$). Responses induced by the same stimuli varied across “variable associations” conditions, and subjects needed information about condition-specific S-R associations to answer accurately to each trial. This information was conveyed by the instruction cue and was used by episodic control: $I_{\text{epi}} = -\log_2(f)$, with f the relative frequency of given S-R associations among blocks including identical stimuli (Fig. 1, *right*).

Task experiment:

Stimuli were letters of the occidental alphabet, belonging to the set {a, e, i, o, u, y, b, d, g, k, t, A, E, I, O, U, Y, B, D, G, K, T}, presented with equal frequency. Contextual signals were the colors of letters and indicated which one of two categorization tasks (Task 1 : vowel/consonant and task 2 : upper/lowercase) subjects had to perform on the presented letter (Fig. 1, *top middle*). Subjects responded to each stimulus by pressing one of two buttons according to its category. For each task, stimuli belong to each category with equal frequency (0.5). Thus the need for sensory control was kept constant throughout the whole experiment ($I_{stim} = -\log_2(0.5) = 1$).

Instructions indicated to subjects which colours would be presented and which task-sets they would have to select according to the colours of stimuli (Fig. 1, *bottom middle*). Distractors were also presented (colours associated with no task-set), mixed with stimuli accompanied by valid colours (1/3 distractors, 2/3 valid colours). Subjects had to press the left button in response to distractors, whatever the letter. The order of stimuli and distractors was pseudo-randomly determined, and first-order relationships were controlled across blocks.

In single-task conditions, one task only was induced by a single colour. The instruction cue presented before the series of trials indicated the only colour that would be presented throughout the block, and then allowed subjects to select in advance the only task-set that should be executed across the block ($I_{cue-cont} = 1\text{bit}$). Stimulus appearance merely indicated when to execute the prepared task, and the information conveyed by the colour of stimuli was then minimal ($I_{cont} = 0\text{ bit}$). In these conditions, sufficient information was available before stimuli occurrences for contextual control to be exerted.

In dual-task conditions, two different task-sets were induced by two distinct colours with equal frequency, thus the instruction cue did not allow subjects to prepare for a specific task ($I_{cue-cont} = 0\text{bit}$). The information needed to select a task-set was conveyed by coloured stimuli only ($I_{cont}=1\text{bit}$), and contextual control could be exerted only when stimuli occurred.

Then, in all conditions, one bit of the information required by contextual control to select the correct task-set was conveyed either by the instruction cue or by the coloured stimuli (Fig. 2, *bottom*).

As task-sets induced by the same colours were the same across the “fixed associations” conditions, colours were sufficient for subjects to determine the task to execute, so the need for episodic control was null in these conditions ($I_{epi} = 0\text{ bit}$). Task-sets induced by the same colours varied across “variable associations” conditions, and subjects needed information about condition-specific associations between colours and task-sets to answer accurately to

each trial. This information was conveyed by the instruction cue and was used by episodic control: $I_{epi} = -\log_2(f)$, with f the relative frequency of given associations between colours and task-sets among blocks including identical colours (Fig. 1, *right*).

Data acquisition and preprocessing

We used *expe6* software for stimulus presentation. A 3T Brucker whole body and RF coil scanner was used to acquire a structural brain scan (128 slices of 1.2mm thickness in AC-PC plane) followed by 8 functional runs of 112 scans (TR=2.4s, TE=40ms, FOV=24*24cm, 26 slices of 4.5mm thickness in AC-PC plane).

fMRI data were preprocessed using SPM99 software package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm99.html>), with standard motion correction, linear normalization to the stereotaxic MNI template, spatial smoothing (FWHM 10mm) and temporal low-pass filtering (Gaussian kernel 4s).

Statistical analysis

A general linear model of the BOLD signal measured was applied to the data, modelling conditions as box-car functions convolved by the canonical haemodynamic response function. For all conditions, we defined the preparation phase as the time interval between the instruction cue and the presentation of the first stimulus, and the execution phase as the period from the first stimulus till the end of the series of stimuli.

Regions involved in *sensory control* in the preparation phase were characterized by a larger activity in single response than in dual response conditions measured during the presentation of instruction cue (response-preparation effect). Conversely, regions involved in *sensory control* in the execution phase were characterized by a larger activity in dual response than in single response conditions during the series of trials (response switching effect). Regions involved in *contextual control* in the preparation phase were characterized by a larger activity in single task than in dual task conditions measured during the presentation of instruction cue (task-preparation effect). Conversely, regions involved in *contextual control* in the execution phase were characterized by a larger activity in dual task than in single task conditions during the series of trials (task switching effect). Regions involved in *episodic control* were characterized as having an activity during the series of stimuli varying parametrically with I_{cue} in the two experiments (episode effect).

Brain regions exhibiting significant contrasts of parameters estimates across conditions were first identified using a fixed-effect analysis (voxel-wise threshold : $Z = 4.3$, $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons ; cluster-wise threshold : 576mm^3 , $p < 0.05$). One region (in the posterior superior parietal lobule, see results section) was characterized using a conjunction analysis, which allowed us to test for the effects of two factors simultaneously. Then, in order to account for between-subjects variability and to allow statistical inferences at the population level, regional activations were further confirmed using a random-effect analysis (voxel-wise threshold : $p < 0.05$, cluster-wise threshold : $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons over the search volumes).

For each subject and each condition, values of parameter estimates were extracted and averaged over each cluster. Parameter estimates corresponding to the execution of the task(s) on the series of stimuli underwent a univariate repeated-measure ANCOVA, with experiment (motor versus cognitive) and number of alternatives (one- versus two- forced response or single- versus dual- tasks-sets) as within-subjects factors and episode ($I_{cue} = 0, 1$ or 2) as within-subjects covariate). Sensory and context effects were assessed separately, by the same ANCOVAs excluding the factor of experiment. Similar ANCOVAs were conducted on parameter estimates corresponding to the presentation of instruction cue in the same regions. In all ANCOVA analyzes, subjects were entered as a random-effect variable of non-interest. To test for homology between frontal and parietal regions, we computed correlation coefficients using parameter estimates across the 8 experimental conditions of the two experiments collapsed together.

Results

Behavioural data

Mean reaction times (RTs) significantly increased with response switching ($F=90.5$, $P<0.001$), task switching ($F=85.9$, $P<0.001$) and episode ($F=297.1$, $P<0.001$) factors (see figure in Koechlin et al., 2003). RTs were also significantly higher in task experiment compared to motor experiment ($F=127.9$, $P<0.001$). The effects of response switching and task switching were additive with the effect of episode (interaction, both F 's <1.8 , $P>0.2$).

Clusters characterisation using statistical significance of GLM parameters

All the regions described in this section were characterized by both fixed-effects and random-effects analyses. For each cluster revealed, analyses of covariance were performed on the average of parameter estimates over the cluster. The corresponding results are reported in table 1.

To test the hypothesis that the lateral frontal regions involved in cognitive control have functional homologues in the parietal cortex, we computed contrasts corresponding to the activity profile of these frontal regions during the execution phase (Fig. 3). Detailed activations of lateral frontal regions are reported in (Koechlin et al., 2003). We also report parietal activations during the preparation phase.

Rostral LPFC was previously characterized as involved in *episodic control*, and showed an effect of episode only. This pattern of response was also found in lateral inferior parietal lobule (IPL), bilaterally (episode effect; left lateral IPL: $F(1,11)=44.86$, $p<0.001$; right lateral IPL: $F(1,11)=248.52$, $p<0.001$), with a bigger effect size in right than in left lateral IPL (hemisphere by episode interaction: $F(1,11)=68.3$, $p<0.001$) (Fig. 4, *top*). Correlation between GLM parameters in lateral IPL regions and rostral LPFC was high and highly significant ($r^2=0.99$, $p<10^{-4}$). Lateral IPL regions also showed a near statistical threshold episode effect during the preparation phase ($F(1,11)=4.14$, $p=0.067$). Furthermore, unlike their homologous rostral LPFC regions, lateral IPL regions showed both response- and task-preparation effects ($F(1,11)=10.5$, $p=0.008$; preparation by experiment interaction: $F(1,11)=0.1$, $p=0.753$). This difference between activity in rostral LPFC and in lateral IPL during task- and response-preparation (preparation by cluster interaction: $F(1,11)=4.452$, $p=0.059$) suggests that these frontal and parietal regions, although both engaged in *episodic control*, play different roles in the use of past information to select the correct behaviour (Fig. 6, *right*). We also found episode effect in the precuneus (episode effect $F(1,11) =46.78$,

$p < 0.001$, no other significant effect) and in the left lateral temporal cortex (episode effect $F(1,11) = 27.89$, $p < 0.001$, no other significant effect).

Caudal LPFC was previously characterized as involved in *contextual control*. It showed, during the execution phase, additive effects of episode and of task-switching, but no effect of response-switching. We also observed in caudal LPFC an episode by experiment interaction, the episode effect being higher in the task than in the motor experiment. Two parietal regions showed such effects, located in the left and right posterior intraparietal sulci (IPS) (episode effect $F(1,11) = 613.87$, $p < 0.001$, task-switching effect $F(1,11) = 28.5$, $p < 0.001$, episode by experiment interaction $F(1,11) = 7.96$, $p = 0.017$). Left and right posterior IPS activities differed only by their episode effects, right posterior IPS showing a bigger effect size of episode than left posterior IPS ($F(1,11) = 15.54$, $p = 0.002$). GLM parameters in posterior IPS and caudal LPFC regions showed a strong correlation ($r^2 = 0.99$, $p < 10^{-4}$) (Fig. 4, *middle*). Looking at activity within posterior IPS regions in the preparation phase, we found a significant effect of task-preparation ($F(1,11) = 11.01$, $p = 0.007$), but no effect of response-preparation ($F(1,11) = 0.748$, $p = 0.406$). The temporal course of BOLD signal within posterior IPS is shown in fig. 5b. Posterior IPS regions are then engaged in *contextual control*. However since posterior IPS, unlike left caudal LPFC, does not show response-preparation effect (response-preparation by cluster interaction: $F(1,11) = 6.530$, $p = 0.027$), it is likely that these two regions participate to different aspects of *contextual control* (Fig. 6, *middle*).

The premotor cortex was previously characterized as involved in *sensory control*. It showed additive effects of response-switching, task-switching and episode factors. We actually found no region in the parietal cortex showing exactly such effects during the execution phase; we therefore looked for regions showing at least a response-switching effect, and found a region in the left anterior IPS, which showed additive effects of response-switching and episode factors, and no interaction effect (response-switching effect $F(1,11) = 9.6$, $p = 0.007$; episode effect $F(1,11) = 29.7$, $p < 0.001$, all interactions: $F(1,11) < 1$, $p > 0.5$). Although the effect size of task-switching was positive, it was not significant (task-switching effect $F(1,11) = 1.66$, $p > 0.2$; comparison between response-switching and task-switching effects: $F(1,11) = 4.48$, $p = 0.058$; comparison between premotor and left anterior IPS regions for task-switching effect: $f(1,11) = 6.386$, $p = 0.028$). Although left anterior IPS and lateral premotor regions showed slightly different effects, there was a high correlation of GLM parameters between these regions ($r^2 = 0.90$, $p = 0.0059$) (Fig. 4, *bottom*). Looking at activity within left anterior IPS during the preparation phase, we found a significant effect of response-preparation ($F(1,11) = 5.67$, $p = 0.027$) but no effect of task-preparation ($F(1,11) = 3.18$,

$p=0.09$). Left anterior IPS then shows strong response selection effects together with weak task selection effects (response/task selection by phase by experiment interaction: $F(1,11)=5.027$, $p=0.047$). The temporal course of BOLD signal within left anterior IPS is shown in fig. 5a. Left anterior IPS is thus, together with premotor regions, involved in *sensory control*. However, unlike premotor regions, left anterior IPS is activated independently of *contextual control* (Fig. 6, left).

We then characterized, for each lateral frontal region engaged in cognitive control, a parietal region showing some functional homology.

These contrasts also revealed a cluster located in the posterior part of the left superior parietal lobule (SPL) which also showed additive effects of response-switching, task-switching and episode factors (response-switching effect $F(1,11)=5.2$, $p=0.034$; task-switching effect $F(1,11)=20.2$, $p<0.001$; episode effect $F(1,11)=195.2$, $p<0.001$) (Fig. 7A). The activity profile of this region however differed from this of premotor or left anterior IPS regions, as it showed an episode by experiment interaction, that is, a higher effect of episode in the cognitive experiment than in the motor experiment (experiment by episode interaction effect within the left posterior SPL: $F(1,11)=11.15$, $p=0.007$; experiment by episode by cluster interaction effect between left posterior SPL and premotor regions : $F(1,11) = 17.80$, $p<0.001$). As this left posterior SPL region showed the same main effects as premotor regions, we tested for the correlation between left posterior SPL and premotor regions. This correlation ($r^2=0.75$, $p=0.053$) was much lower than the correlation between anterior IPS and premotor regions, and was only marginally significant. Looking at activity within left posterior SPL during the preparation phase, we found no response-preparation neither task-preparation effects (Both $F_s<1$)(Fig. 7B).

We found no other brain region exhibiting significant effects of task and/or response-preparation.

Discussion

Aims of this study

The present study aimed to characterize the relative contributions of regions of the fronto-parietal network engaged in cognitive control processes. In the fMRI experiments we designed, visual stimuli were presented, to each of which subjects had to respond manually according to its category.

The amount of information required to select the correct response to a trial varied between conditions, and was shared between the stimulus itself, a contextual signal accompanying the stimulus and an instruction cue preceding the series of stimuli. This allowed us to distinguish

(1) between *sensory control* (the selection of motor responses on the basis of sensory information), *contextual control* (the selection of task-sets on the basis of contextual information) and *episodic control* (the use of past information, maintained through a whole temporal episode, to select task-sets)

(2) between preparation (selection before stimulus occurrence) and execution (selection in reaction to stimulus occurrence).

In a previous study (Koechlin et al., 2003), we characterized within the lateral frontal cortex three hierarchically organized regions engaged in cognitive control during task execution: rostral prefrontal regions (BA46) were engaged in *episodic control*; caudal prefrontal regions (BA44) were engaged in *contextual control* and premotor regions (BA6) were engaged in *sensory control*. In a following study, we showed that these regions were already engaged in cognitive control processes in preparation of stimuli occurrences.

In the present study, we showed that:

- each of the lateral frontal regions involved in cognitive control admits a functionally homologous parietal region: a region in the left anterior IPS is homologous to premotor regions, regions in the left and right posterior IPS are homologous to caudal LPFC, and regions in the lateral IPL are homologous to rostral LPFC.
- these three parietal regions do not show a hierarchical organization, as do frontal regions, but is rather organized as independent modules.

- a region located in the left posterior SPL participates to cognitive control processes but admits no functional homologue in the frontal cortex.

General considerations about fronto-parietal homologies

Each lateral frontal region involved in the cognitive control of behaviour admits a functionally homologous parietal region. Furthermore, two of these parietal regions (anterior IPS and posterior IPS) are distributed along an antero-posterior axis, in a mirror-symmetric arrangement with homologous frontal regions. This particular distribution of homologous frontal and parietal regions has been previously observed with fMRI (Simon et al., 2002), and is likely to result from the constraints imposed by the higher density of connections between homologous regions on cortical growth (Van Essen, 1997).

Episodic control regions

Lateral IPL regions are homologous to rostral LPFC regions. They are involved in *episodic control*, and are also activated by cue information allowing the immediate preparation of a task or a response. Lateral IPL is then likely to be involved in the processing of any task-related information that is provided before stimulus occurrence. However, we do not find more activation in this region during the execution phase of dual task or response episodes compared to single task or response episodes. Then, the task-preparation and response-preparation activities that we find in lateral IPL seem to be transient and time-locked to the cue, whereas the episodic activity elicited when conceptual associations must be maintained is perpetuated through the whole series of stimuli. Considering these results, it is likely that lateral IPL is transiently activated by any task-related information preceding stimulus occurrence, and that conceptual information only is maintained within lateral IPL through the subsequent series of stimuli, whereas information that can trigger preparation processes is soon transferred to areas that actually prepare task or response before stimulus occurrence.

Contextual control regions

Posterior IPS is engaged along with caudal LPFC in *contextual control*. However, unlike left caudal LPFC which showed task- and response-selection effects in both the preparation and the execution phases, and unlike right caudal LPFC which showed task- and response-selection effects only in the execution phase, posterior IPS showed a task-selection effect and no response-selection effect in both preparation and execution phases. This dissociation suggests that although caudal LPFC and posterior IPS are both involved in task set selection, they make different use of task related information. On one hand, caudal LPFC would select task sets at a conceptual level, that is, would prepare to select actions according to stimuli occurrences. On the other hand, posterior IPS activity would be involved in the selection of the categorization process: this region would orient attention in order to extract task-relevant stimuli attributes, and this attentional bias would occur as soon as task-related information is available, which can happen before the stimulus appears. Such attentional preparation has been shown to reduce the categorization time (Muller et al., 1995 ; Muller et al., 2003). This interpretation is consistent with results from previous studies showing posterior IPS activation in situations involving task selection (Asari et al., 2005 ; Brass and von Cramon, 2004b ; Brass and von Cramon, 2004a ; Cavina-Pratesi et al., 2006 ; Huettel et al., 2004). It is also activated when the dimension along which a stimulus must be selected changes while the task that is performed on stimuli remains the same (Rushworth et al., 2001c). In addition, posterior IPS, but not caudal LPFC, is activated in a detection task by a change in target dimension (Pollmann et al., 2006 ; Pollmann et al., 2000). Finally, parietal neurons of monkeys have been recorded, which show an activity reflecting stimulus category according to the task at hand (Freedman and Assad, 2006).

Taken together, these data support the view that both caudal LPFC and posterior IPS are engaged in *contextual control*. Caudal LPFC would implement the executive component of contextual control, selecting appropriate representations in premotor regions, while posterior IPS would implement the attentional component of contextual control, that is, would provide biasing signals to lower-level perceptual processing areas so that the stimulus features that are relevant to the task would be preferentially extracted. Intriguingly, posterior IPS seems to be able to orient attention towards a simple perceptual dimension such as colour or motion direction (Pollmann et al., 2006 ; Pollmann et al., 2000), as well as towards much conceptual dimensions (vowel/consonant, higher/lowercase) in the present study. The numerous connections between posterior IPS and occipital as well as temporal regions are

likely to allow the posterior IPS to modulate processing in any of these areas (Cavada and Goldman-Rakic, 1989 ; Rushworth et al., 2005).

Sensory control regions

Left anterior IPS is engaged along with premotor cortex in *sensory control*, that is, the selection of an action on the basis of a sensory event preceding execution of the action or triggering it. Indeed, premotor regions and anterior IPS are highly connected, anatomically through the SLFIII (superior longitudinal fasciculus) pathway (Rushworth et al., 2005) as well as functionally during preparation and initiation of movements (Wheaton et al., 2005). Yet we observe some differences between activities in left anterior IPS and in premotor regions. In accordance with the cascade model, which describes a hierarchical organisation of lateral frontal regions, premotor regions showed an effect of task-selection, induced by inputs from *contextual control* regions. However, we do not observe such task-selection effect in left anterior IPS region. This suggests that, if contextual control and sensory control are each supported by interacting frontal and parietal regions, the hierarchical organisation of frontal regions is not exhibited by parietal regions, which is rather organized as independent modules.

Left anterior IPS would then be specifically involved either in the processing of information guiding actions, or directly in the selection of action. The first hypothesis, which establishes a parallel between posterior IPS involved in the attentional component of task selection (attention to perceptual dimension) and left anterior IPS involved in the focus of attention on a particular feature, is however unlikely, for it has been shown that, in a detection task, knowledge about target feature did not improve performance compared to knowledge about target dimension (Found and Muller, 1996). Thus, the RT advantage that we observe in single response compared to dual-response blocks must be due to response selection processes only. Left anterior IPS activity is then likely to be response-related. A number of studies support this view, revealing anterior IPS involvement in “motor attention” (Rushworth et al., 2003 ; Rushworth et al., 2001b) {Deiber et al., 1996, J Neurophysiol, 75, 233-47}, and in action selection (Pollmann et al., 2006 ; Rushworth et al., 2001a).

A double functional dissociation within the parietal cortex between anterior and posterior regions was also found using an oddball paradigm, with the posterior region

transiently activated at the beginning of task blocks, and the anterior region rather activated when an oddball was detected and responded. The authors suggest that the posterior and anterior parts of the parietal cortex may support strategic organization of behavior and dynamic selection of behavior, respectively (Huettel et al., 2004).

Frontal versus parietal organisations

The differences we observe between frontal and parietal activities suggest that that if frontal and parietal cortices show high functional homology when implementing cognitive control processes, the internal organization differs between the two lobes. Although lateral frontal regions show a hierarchical organization, the double functional dissociation we observe between the posterior IPS and the left anterior IPS states in favour of independent processing in these two parietal regions. Furthermore, using structural equation modelling (SEM), we failed to find any increase in functional influences between parietal regions with increasing contextual or sensory control. Though this is a negative results and thus should be considered carefully, this plaid in favour of an absence of functional hierarchy within parietal regions. However, both left anterior IPS and posterior IPS activities increase with the need for *episodic control*. This might be due to inputs coming either from their respective homologous frontal regions, or directly from lateral IPL and/or rostral LPFC regions involved in *episodic control*.

Left posterior SPL

A region in the left posterior SPL showed a distinct activation pattern from lateral frontal regions. Signal in this region covaries strongly with signal in posterior IPS and caudal LPFC during the execution phase in the task experiment, suggesting that left posterior SPL and posterior IPS have closely related functions (Fig. 7A, *right plot*). However, unlike posterior IPS and caudal LPFC, left posterior SPL is also activated by information conveyed by stimuli about responses. Furthermore, left posterior SPL is not activated by an instruction cue allowing the preparation of a particular task or response. Rather, looking at the temporal course of signal within left posterior SPL, we observe that activity in this region increases immediately after the presentation of the instruction cue in all conditions of the motor experiment, suggesting that knowledge about a particular stimulus is not necessary for left

posterior SPL to get activated. Conversely, in the task experiment, signal in this region begins to increase only from the presentation of the first stimulus, suggesting that knowledge about a particular task-set is necessary for left posterior SPL to get activated. This suggests that left posterior SPL is involved in associating motor responses to stimuli. Direct visuomotor associations are given by the instruction in the motor experiment, whereas they are provided by each stimulus in the task experiment. Moreover, the need to switch between S-R mappings increases with the number of stimuli as well as with the number of tasks within a block. In the execution phase of the task experiment, information relative to task-sets and information relative to S-R mappings are always correlated, which could explain the correlated patterns of activation between left posterior SPL and posterior IPS we observe in all conditions. In the motor experiment, S-R mapping additionally vary from one stimulus to another within the same task-set. However, left posterior SPL signal does not increase from the presentation of instruction cue in single-tasks conditions, despite S-R associations are then available. This might be due to the categorization performed on letters, inducing that motor response is not directly deduced from the presented letter, but from the conceptual category (upper/lowercase, vowel/consonant) to which it belongs. Left posterior SPL would thus hold associations between perceptual signals (not categories) and responses.

In the literature, left posterior SPL activation has been associated with switching between distinct S-R mappings (Barber and Carter, 2005 ; Braver et al., 2003 ; Crone et al., 2006 ; Liston et al., 2006 ; Rushworth et al., 2001c ; Serences et al., 2004), with the inhibition of a prepotent stimulus-driven S-R mapping (Barber and Carter, 2005), and with the processing of visual information in the presence of distractors (Bunge et al., 2002 ; Nobre et al., 2003 ; Pollmann et al., 2003 ; Wojciulik and Kanwisher, 1999). In these studies as well as in the present study, left posterior SPL would be involved in activating possible S-R mappings elicited by stimuli (including irrelevant but prepotent or previously relevant S-R mappings), by potential distractors and by task specification. Practically, when a single stimulus is unambiguously associated with a specific response, left posterior SPL activity would be sufficient to elicit the correct response representation in anterior IPS and lateral premotor regions. However, when the stimulus elicits several responses with equivalent strengths, left posterior SPL representations would generate some conflict at the level of response selection, increasing the need for control.

Left posterior SPL activation has also been associated with the visual guidance of hand movements (Buneo and Andersen, 2005 ; Connolly et al., 2003 ; Culham and Kanwisher, 2001a ; Diedrichsen et al., 2005 ; Glover, 2003). Taken together, results from our

and previous studies suggest that the left posterior SPL is involved in selecting movements on the basis of visual information, a function which would encompass online motor adjustment as well as the use of visual information to select well-defined actions such as a button press.

The interpretation we propose for anterior IPS and left posterior SPL functions is consistent with the previous idea that they are involved in different aspects of movement selection and control (Rushworth et al., 2003). Jody Culham (Culham and Valyear, 2006) exposes a double functional dissociation between these two parietal regions in the control of hand movement, with anterior IPS involved in grasping (Frey et al., 2005), and left posterior SPL involved in reaching (Diedrichsen et al., 2005). The location of anterior IPS, next to the somatosensory cortex, and of left posterior SPL, next to visual cortex, provides a strong anatomical basis in support of a differential involvement of these two regions of the dorsal stream in action-oriented processes.

In conclusion

In conclusion, we verified Joaquin Fuster's hypothesis, by showing that each of the lateral frontal regions engaged in the cascade of cognitive control has a functionally homologous region in the parietal cortex, indicating that each executive level of cognitive control is associated with a specific attentional level selecting particular information from self and environment to guide behaviour. However, whereas lateral frontal regions are hierarchically organized, parietal regions are organized as independent modules. The hierarchical structure of behaviour is then likely to emerge from frontal activity, whereas parietal regions would implement attentional processes under the control of homologous LPFC regions. Finally, a region in the left posterior SPL shows no homology with lateral frontal regions, and is thought to encode the mappings between perception and action.

Table 1

Localisation	Volumes (cm ³)	Talairach coordinates	Statistical significance (Z values)		
			Icue	Icont	Istim
Right lateral IPL	5,3	42, -40, 30	11.6	1	0.2
Left lateral IPL	1,3	-46, -48, 36	9.3	1.5	1.6
Precuneus	1,2	6, -56, 40	10	1.3	1.3
Left middle Temporal Gyrus	0,8	-50, -48, -4	6.4	-0.2	0.2
Right posterior IPS	2,8	30, -60, 40	18.8	6.0	0.9
Left posterior IPS	4,5	-26, -68, 32	12.6	7.3	1.3
Left anterior IPS	2,8	-30, -40, 36	4.6	1.5	5.7
Left posterior SPL	2,7	-16, -68, 48	6.6	7.4	4.0
Left lingual Gyrus	9	-6, -80, 4	-0.2	0.3	5.4

Table 1: Summary of parietal, occipital and temporal regions in which activity covaried with Icue, Icont or Istim. Z values are those of the most activated voxel. Significant Z scores are displayed in bold.

Figure 1

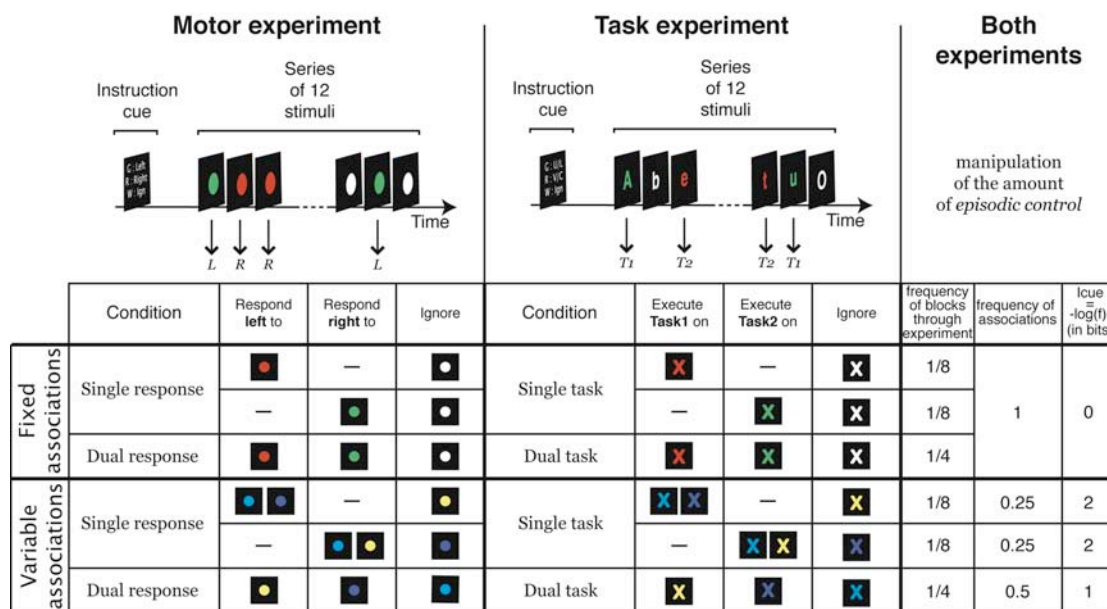


Figure 1: Description of experimental protocol for (left) motor experiment and (middle) task experiment. (Top) Succession of events within a block for each experiment. L: left-hand response; R: right-hand response. T1: Task 1, uppercase/lowercase discrimination task. T2: Task 2, vowel/consonant discrimination task. (Bottom) Stimuli presented in each experimental condition; (left) In motor experiment, subjects selected left, right or no response according to the color of each stimulus. (middle) In task experiment, subjects selected task1, task2 or no task according to the color of each stimulus. Note that through the 3 top rows of the array, color-response and color-task associations remain constant, whereas they vary between the 3 bottom rows. (right) In both experiments, the amount of information conveyed by instruction cue is related to the frequency of selection of a given response when a given stimulus is presented through the experiment.

Figure 2

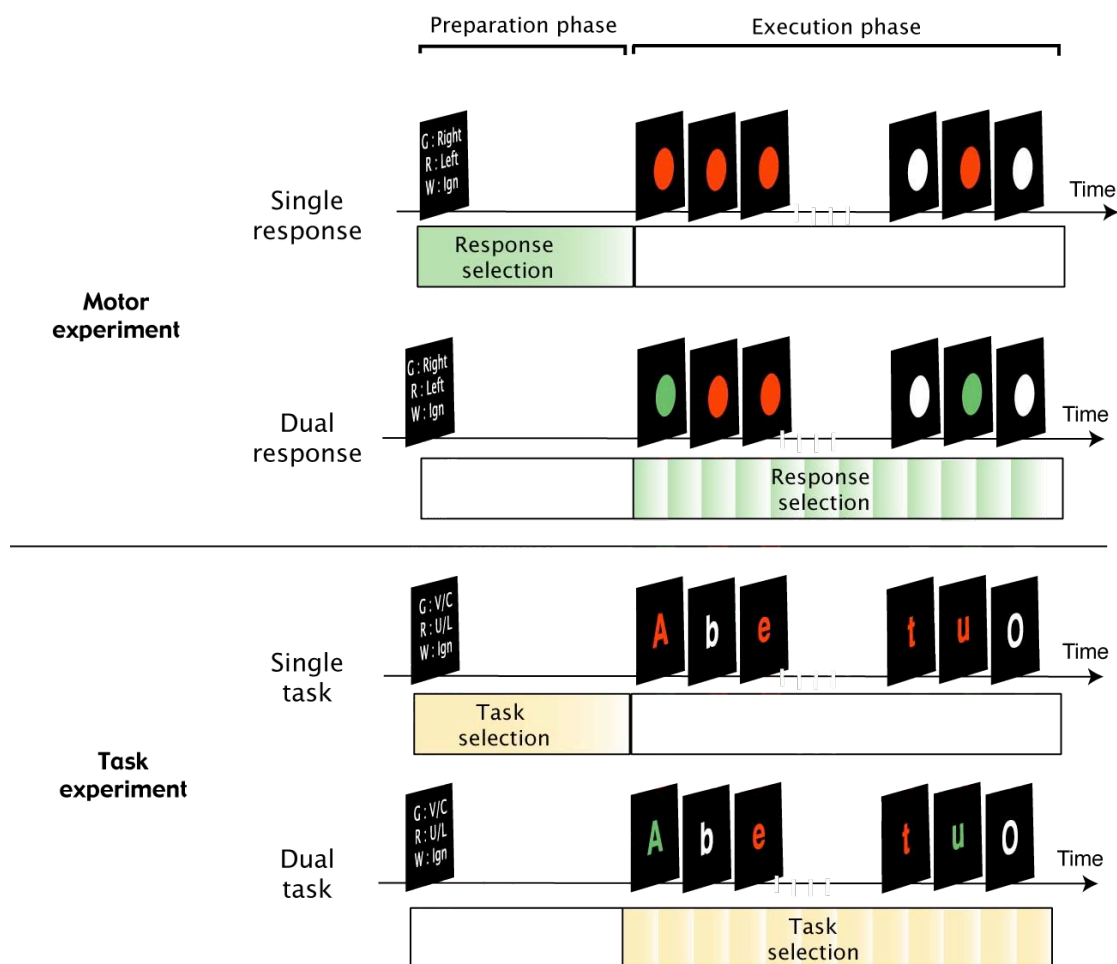


Figure 2: Time of occurrence, according to conditions, of the information necessary to sensory and to contextual control to operate (see methods). (*Top*) In the motor experiment, information allowing *sensory control* is provided by the instruction cue in the single-response condition, whereas it is conveyed only by stimuli in the dual-response condition, illustrated by the green area. (*Bottom*) In the task experiment, information allowing *contextual control* is provided by the instruction cue in the single-task condition, whereas it is conveyed only by contextualized stimuli in the dual-task condition, illustrated by the yellow area.

Figure 3

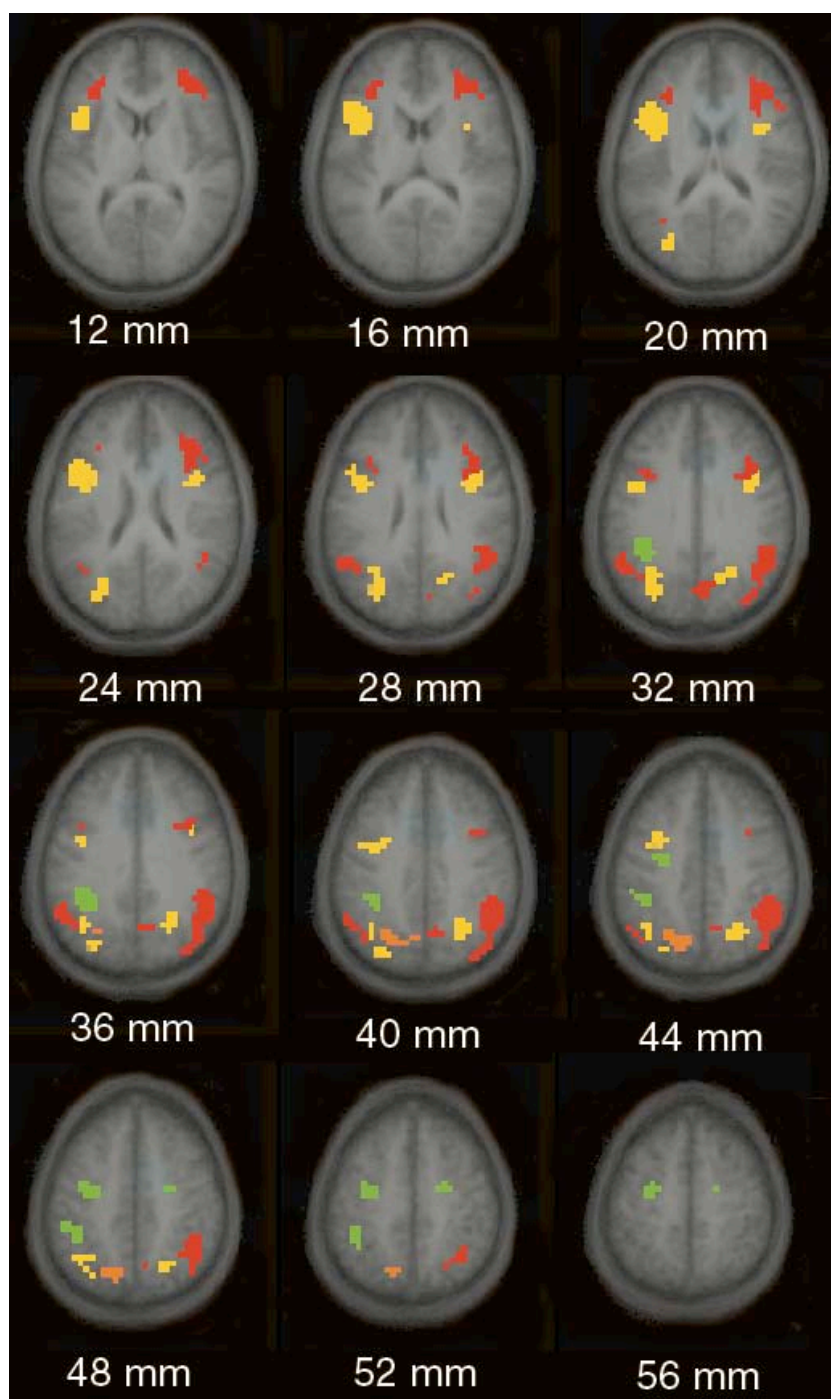


Figure 3: localization of frontal and parietal regions engaged in cognitive control of action, superimposed on axial slices of subjects' averaged anatomical images normalized to Talairach space. Colors correspond to, *green*: sensory control; *yellow*: contextual control; *red*: episode control; colored in *orange* is left medial IPS region.

Figure 4

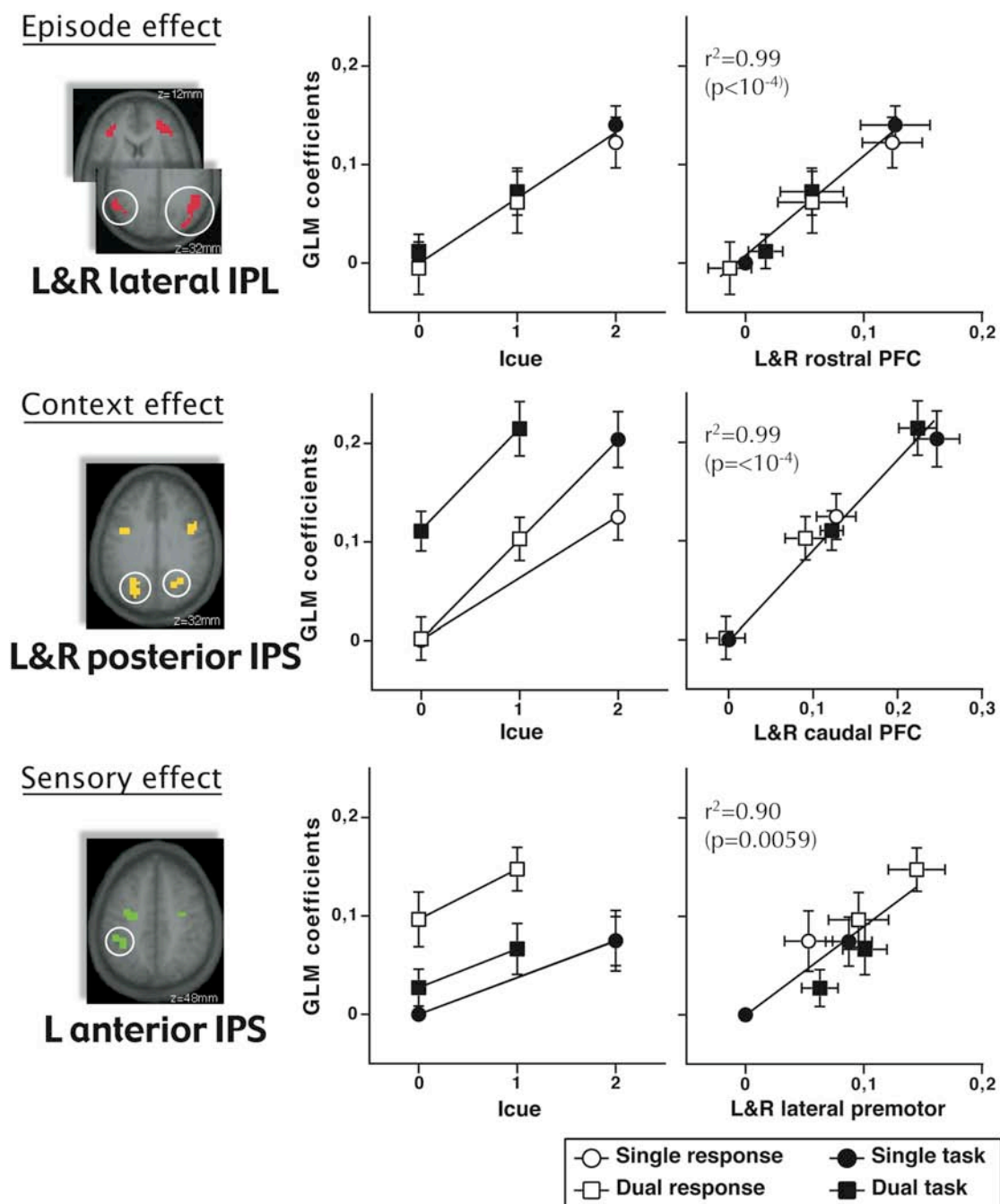


Figure 4: GLM coefficients for each condition in parietal regions (shown surrounded by white circles), plotted against (*left*) the amount of information conveyed by instruction cue and (*right*) GLM coefficients for each condition in homologous frontal regions also shown on pictures. Error bars represent between subjects SEM.

Figure 5

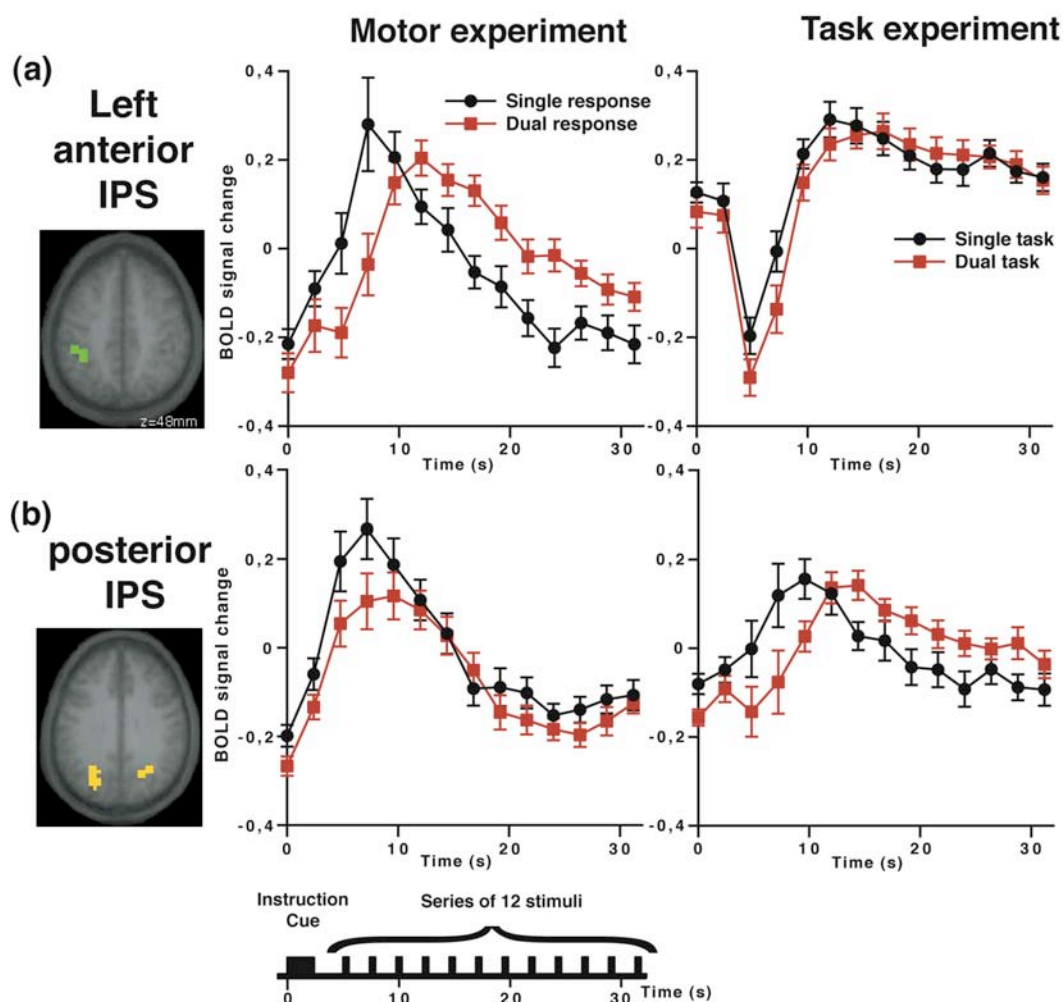


Figure 5: (Top) Temporal course of BOLD signal in parietal regions in which activity during task execution varies with sensory and/or context information. As signal in these regions showed no interaction between episode and sensory or context factors, signal was averaged across conditions to point out single versus dual response and single versus dual task comparisons. (left) motor experiment; black discs: single response; red squares: dual response. (right) Task experiment; black discs: single task; red squares: dual task. Errors bars represent between-subjects SEM.

(Bottom) Timing of events during a block.

Figure 6

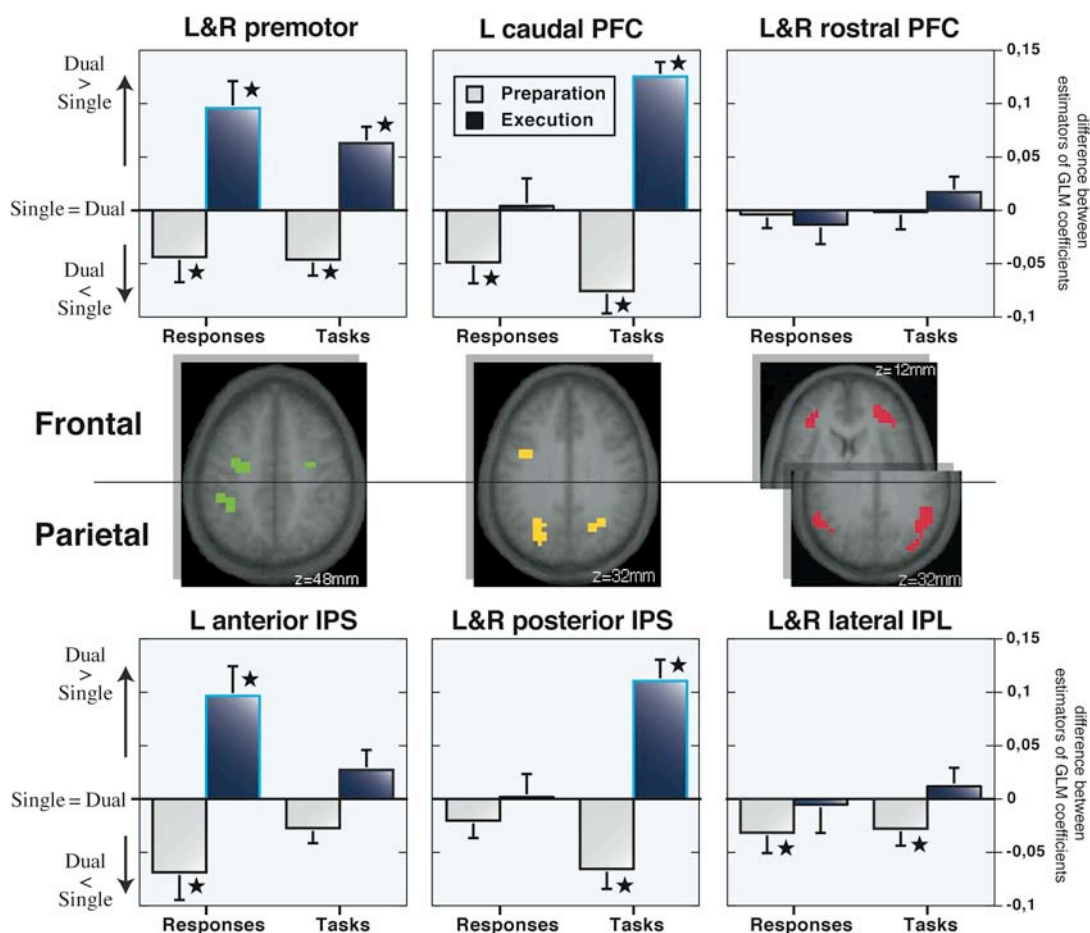


Figure 6: Signals related to preparation and execution of tasks and responses in (*top*) frontal and (*bottom*) parietal regions engaged in (*left*) sensory, (*middle*) contextual and (*right*) episodic control. In ordinate is reported the difference between GLM parameters for dual response and single response conditions (left part of each plot), and the difference between GLM parameters for dual task and single task conditions (right part of each plot), in the preparation phase (grey bars) and the execution phase (blue bars); only conditions with null episodic information were included. Errors bars represent between-subjects SEM. Stars denote significant activations ($p < 0.05$)

Figure 7

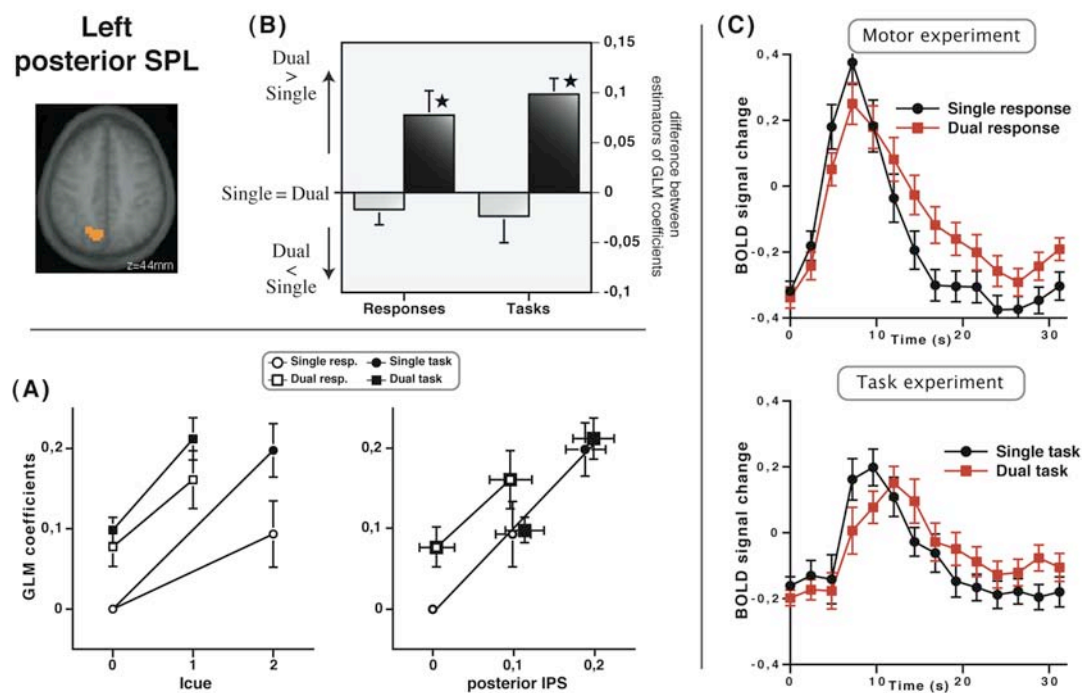


Figure 7: (A) GLM coefficients in left posterior SPL for each condition, plotted against Icue and against GLM coefficients in left and right posterior IPS. (B) Differences between GLM coefficients of dual- and single-response conditions, and of dual- and single-task conditions; only conditions with no episodic information were included. (C) Temporal course of BOLD signal in parietal regions in which activity during task execution varies with sensory and/or context information. As signal in these regions showed no interaction between episode and sensory or context factors, signal was averaged across conditions to point out single versus dual response and single versus dual task comparisons. (top) motor experiment; black discs: single response; red squares: dual response. (bottom) Task experiment; black discs: single task; red squares: dual task. On all plots of this figure, errors bars represent between-subjects SEM.

VII - Discussion

VII.1 Fractionnement du contrôle cognitif

VII.1.1 Contrôle en cascade dans le CPF latéral

Nous avons montré que le contrôle cognitif comprend plusieurs niveaux, chaque niveau étant implémenté dans une région frontale spécifique et agissant en sélectionnant les représentations au niveau inférieur. La sélection de l'action est ainsi sous l'influence de trois types de contrôle exercés en cascade. D'abord le contrôle sensoriel exercé par le cortex prémoteur sélectionne les actions à partir de stimuli. Ensuite, le contrôle contextuel exercé par le CPL latéral postérieur sélectionne les tâches (définies comme des ensembles cohérents d'associations entre stimuli et réponses) à partir de signaux contextuels. Enfin, le contrôle épisodique exercé par le CPF latéral antérieur sélectionne les représentations préfrontales caudales en fonction de l'épisode temporel dans lequel le sujet évolue, c'est-à-dire en fonction de signaux passés ou de buts en cours. Pour chaque niveau, si le contrôle exercé ne permet pas la sélection d'une action, alors le niveau de contrôle supérieur est recruté. Nous avons également montré que le contrôle à chaque niveau est exercé non seulement lorsqu'une action immédiate est requise, mais également en préparation de l'apparition des stimuli lorsque l'information nécessaire est disponible. Lors de la préparation, le contrôle est également exercé en cascade du plus haut niveau jusqu'au plus bas niveau pouvant être préparés.

Notre modèle prédit également que le niveau d'interférence entre tâches influe sur la quantité de contrôle cognitif exercé. En effet, dans l'expérience tâches les sujets répondent bien plus lentement aux stimuli incongruents qu'aux stimuli congruents. Précisément, nous prédisons que les régions postérieures du CPF latéral auraient une activité plus grande suivant les stimuli incongruents que suivant les stimuli congruents dans toutes les conditions, et également les régions antérieures du CPF latéral dans les conditions nécessitant un contrôle épisodique. Cependant, les études en IRMf que nous avons réalisées utilisent un dessin expérimental « en bloc » qui ne permet pas de distinguer les différents événements au sein de chaque série de stimuli. Ce type de protocole présente l'avantage d'être peu sensible au bruit présent dans les données et assure ainsi une certaine robustesse aux résultats. Cependant, il ne

permet pas d'étudier les variations d'activité entre les différents essais d'une condition. Il ne nous a donc pas été possible, avec ce protocole, d'étudier l'effet de la congruence des stimuli sur l'activité des régions du CPF latéral.

Le CPF latéral est ainsi organisé selon l'axe antéro-postérieur selon le niveau d'intégration temporelle des représentations permettant la sélection de l'action. De nombreuses études ont cependant montré que des régions du CPF latéral sont engagées spécifiquement selon la nature de ces représentations, les régions supérieures traitant les informations spatiales et les régions inférieures traitant les informations non spatiales (Courtney et al., 1996). Notre protocole ne faisait intervenir que des signaux présentés au centre du champ visuel, et dont la catégorisation relevait des régions de la voie ventrale. En accord avec la théorie de Patricia Goldman-Rakic (Goldman-Rakic, 1988), les régions préfrontales que nous avons mises en évidence comme exerçant le contrôle cognitif avec ces signaux sont situées dans la partie inférieure du CPF latéral. Il est ainsi possible, bien que nous ne l'ayons pas testé, que le contrôle contextuel et le contrôle épisodique exercés avec des signaux de type spatial reposent sur les régions de la partie supérieure du CPF. Le CPF latéral pourrait ainsi être fonctionnellement organisé à la fois selon l'axe ventro-dorsal selon la nature des signaux traités et selon l'axe antéro-postérieur selon le niveau d'intégration temporelle des représentations. Il a également été suggéré que les régions postérieures du CPF latéral montrent une certaine spécificité selon le domaine des informations traitées, tandis que les régions antérieures du CPF latéral, intégrant des représentations plus abstraites, ne montreraient plus de spécificité du matériel traité (Sakai and Passingham, 2006 ; Christoff and Owen, 2006).

VII.1.2 Contrôle indépendant dans le cortex pariétal

A chaque région frontale impliquée dans le contrôle de l'action était associée une région fonctionnellement homologue dans le cortex pariétal, confirmant la théorie de Joaquin Fuster selon laquelle les régions associatives frontales et pariétales interagissent à chaque niveau de contrôle, formant des réseaux « perception-action » qui nous permettraient d'agir sur et en fonction de notre environnement. Nos résultats ne nous permettent pas d'inférer directement quant aux rôles respectifs des régions frontales et pariétales de chaque « couple », cependant de nombreuses études ont établi que les régions frontales sont plutôt impliquées dans la sélection et l'organisation des comportements tandis que les régions postérieures sont plutôt

impliquées dans la sélection des informations fournies par l'environnement (Miller et al., 1996 ; Freedman et al., 2003 ; Curtis and D'Esposito, 2006).

Les objets ont une représentation distribuée dans les régions postérieures : les régions occipito-temporales (voie ventrale) codent leur identité, les régions du lobule pariétal inférieur (voies dorso-ventrale) codent leur utilisation et les régions du lobule pariétal supérieur (voies dorso-dorsale) codent leur position actuelle dans l'espace (Daprati and Sirigu, 2006). Les régions postérieures que nous trouvons engagées dans le contrôle cognitif sont situées au niveau du lobule pariétal inférieur, ce qui est en accord avec leur rôle dans la représentation des actions liées aux objets.

Nos résultats montrent que les régions pariétales impliquées dans le contrôle de l'action ont une organisation en modules indépendants plutôt que hiérarchique. Cela est cohérent avec l'idée que le contrôle de l'action est d'abord exercé par les régions frontales, qui influencent, à chaque niveau de contrôle, les régions pariétales homologues.

VII.2 Modèle fondé sur la théorie de l'information

Nous avons développé un modèle de l'implémentation du contrôle de l'action fondé sur la théorie de l'information, qui permet de quantifier l'information associée au contrôle exercé à chaque niveau.

VII.2.1 Représentations dans les régions préfrontales et postérieures

Ce modèle est défini au niveau opérationnel, et n'établit aucune prédiction quant à la nature des représentations codées à chaque niveau du contrôle de l'action. Cependant, il est absolument compatible avec les théories représentationnelles selon lesquelles les schémas d'action sont stockés en mémoire à long terme au niveau du CPF. Les réseaux neuronaux codant ces représentations seraient activés par les réseaux du CPF codant les schémas d'action aux niveaux adjacents, conformément au caractère hiérarchique du contrôle de l'action.

Les réseaux frontaux seraient également activés par des réseaux postérieurs codant les éléments de l'environnement associés aux schémas d'action, particulièrement par les régions de la voie dorso-ventrale qui coderaient les propriétés des éléments perceptuels concernant spécifiquement les actions associées à ces éléments (sélection « bottom-up »).

Réciproquement, ces réseaux frontaux codant les schémas d'action activeraient les réseaux postérieurs associés, facilitant la détection des éléments de l'environnement pertinents pour le plan d'action en cours (sélection « top-down »).

VII.2.2 Loi de Weber-Fechner du contrôle cognitif

La loi de Weber-Fechner décrit la relation entre la sensation et la grandeur physique d'un stimulus comme étant logarithmique. Cela est mis en évidence lorsque l'on teste la capacité de discrimination entre deux grandeurs physiques (par exemple amplitude sonore, luminosité, poids, etc.) : le seuil de discrimination entre deux stimuli augmente linéairement avec l'intensité des stimuli. On en déduit que la précision avec laquelle sont représentées ces sensations est donc fonction de leur intensité. Ce type de codage est très efficace pour représenter et comparer des stimuli d'intensités variables, permettant une discrimination très fine entre stimuli d'intensité faible, et une discrimination plus grossière entre stimuli de forte intensité.

Contrairement aux sensations, pour lesquelles la mesure logarithmique semble être effectuée au niveau des organes sensoriels, la notion de quantité correspond à une dimension abstraite et représentée au niveau central. La capacité de discrimination entre deux quantités, chez de nombreux animaux, diminue lorsque la quantité d'éléments présentés augmente. Chez le singe, des neurones sont « réglés » sur une quantité particulière : leur activité est maximale lorsque cette quantité leur est présentée, et est de plus en plus faible à mesure que les stimuli présentés correspondent à des quantités éloignées de leur quantité préférée (effet de distance). De plus, ces neurones ont une courbe de réponse aux quantités qui prend une forme gaussienne identique lorsque les quantités sont représentées sous forme logarithmique (Nieder and Miller, 2003). Chez l'humain, la représentation des quantités semble codée de façon abstraite au niveau du segment horizontal de l'IPS (Piazza et al., 2007).

Intuitivement, cela pourrait correspondre à la pertinence des variations en milieu écologique. La quantité d'information portée par une variation dans l'environnement peut être mesurée comme la fréquence à laquelle cette variation a une conséquence sur la sélection des comportements. Le codage « logarithmique » des perceptions et des quantités pourrait ainsi être le reflet de la pertinence de leurs variations à chaque échelle de grandeur.

Dans nos expériences, les temps de réaction des sujets et le signal BOLD variaient de façon linéaire avec la quantité d'information liée au contrôle épisodique, montrant que la loi

de Weber-Fechner s'applique non seulement aux perceptions mais également au contrôle de l'action. Le modèle en cascade du contrôle cognitif prédit également que les activités dans les régions qui sous-tendent contrôle sensoriel et contrôle contextuel varient également linéairement avec la quantité d'information apportée au niveau correspondant. Cependant, notre protocole varie le contrôle contextuel et le contrôle sensoriel selon deux valeurs seulement, ce qui ne nous permet pas de vérifier la linéarité de la relation entre activité et quantité d'information.

VII.2.3 Incertitude et information

D'après le modèle en cascade du contrôle cognitif, chaque niveau de contrôle est recruté lorsque les niveaux inférieurs ne suffisent pas à sélectionner une action requise, c'est-à-dire lorsqu'un conflit persiste entre les réponses possibles. On peut assimiler la quantité de conflit présent avant que le contrôle soit exercé à l'incertitude, ou entropie de Shannon, qui est mesurée comme la valeur moyenne de la quantité d'information nécessaire pour sélectionner une des actions possibles, pondérée par la probabilité de chacun des événements. Dans notre expérience motrice, lorsque le contrôle sensoriel est recruté, deux réponses sont possibles à chaque essai, et le stimulus apporte l'information permettant au contrôle sensoriel de sélectionner une des réponses. Les deux réponses étant équiprobables à travers l'expérience, l'incertitude sur la réponse est ici égale à la quantité d'information liée au contrôle sensoriel. De même dans l'expérience tâches, les deux tâches étant équiprobables à travers l'expérience, l'incertitude sur la tâche est égale à la quantité d'information liée au contrôle contextuel. Cependant, dans chacune des deux expériences, l'incertitude liée au contrôle épisodique est la même dans toutes les conditions « associations variables » alors que la quantité de contrôle épisodique diffère entre ces conditions. Nous observons que les régions du CPF latéral ont une activité qui varie de façon linéaire avec la quantité de contrôle épisodique, et non avec l'incertitude.

Le modèle en cascade du contrôle cognitif décrit ainsi bien les activités liées au contrôle de l'action dans les régions frontales latérales. Cependant ce modèle ne considère pas la question du recrutement de ces régions, par la présence d'un conflit entre actions au moment où une action est requise, ou bien en préparation de ce conflit. Une possibilité est que le conflit soit détecté au niveau du CPF médian tandis que le contrôle serait exercé au niveau du CPF latéral (Botvinick et al., 2001 ; MacDonald et al., 2000). Le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC), situé au niveau du CPF médian, est très souvent co-activé avec le CPF latéral

lors de la réalisation de diverses tâches (Duncan and Owen, 2000). Le dACC a une activité compatible avec un rôle dans le monitoring de la performance, et déclencherait le contrôle cognitif lorsque il y a un conflit au niveau de la sélection de l'action (Botvinick et al., 2001 ; MacDonald et al., 2000) ou lorsque la probabilité d'erreur est grande (Brown and Braver, 2005). Une autre possibilité est que la détection du conflit se produise au niveau de la région dans laquelle naît le conflit (cortex prémoteur ou CPF postérieur), mais que les activités correspondant au conflit soient trop faibles devant les activités liées au contrôle pour être mises en évidence par IRMf.

VII.3 Mise en perspective

Les études que nous présentons dans cette thèse montrent que le CPF latéral est organisé selon l'axe antéro-postérieur selon le niveau de contrôle temporel de l'action, la partie antérieure du CPF latéral sélectionnant les représentations dans la région postérieure en fonction de l'épisode comportemental dans lequel le sujet évolue. Etienne Koechlin (Koechlin et al., 1999) a en outre montré que les régions les plus antérieures du CPF latéral, formant la partie latérale du cortex frontopolaire, sont engagées dans le maintien temporaire d'un épisode comportemental principal pendant que les sujets évoluent dans un épisode secondaire. Cette capacité d'embranchement, spécifique à l'être humain, nous permet de revenir à l'accomplissement d'un but principal après avoir été interrompus par un événement inattendu requérant l'accomplissement d'un but secondaire, ce sans être guidés par des signaux extérieurs spécifiques.

La partie postérieure du CPF latéral est elle-même subdivisée en deux régions selon le niveau hiérarchique du contrôle cognitif, indépendamment du niveau d'intégration temporelle des informations. La région postérieure (BA44) sélectionne les tâches à effectuer (définies comme des ensembles cohérents d'associations stimulus-réponse), tandis que la région antérieure (BA45) sélectionne, au niveau supérieur, les ensembles de tâches et leurs contingences aux signaux internes ou externes (Koechlin and Jubault, 2006). Cette organisation fonctionnelle de l'aire de Broca rend compte de son implication dans des tâches linguistiques fondées sur le traitement de structures hiérarchiquement distinctes comme les mots (ensembles ordonnés de phonèmes) et les phrases (ensemble ordonné de mots).

Les régions latérales du CPF sont ainsi engagées dans le contrôle et l'exécution de schémas d'action structurés en fonction des objectifs en cours et des informations de

l'environnement. Nos résultats suggèrent que les informations de l'environnement sont fournies à chaque niveau de contrôle par la région pariétale homologue de la région frontale implémentant ce niveau de contrôle. Cependant, la question de la représentation du but reste entière. En effet, notre modèle ne pose pas la question de déterminer l'action correcte à chaque essai, mais mesure simplement la quantité d'information (de contrôle) nécessaire à la sélection d'une action. Notre modèle informationnel assimile les probabilités de sélection des tâches ou des actions à l'historique de leur renforcement, postulant que les sujets scannés au moins un jour après apprentissage avaient intégré les fréquences relatives des associations correctes de façon permanente au niveau du CPF latéral. Ce modèle permet ainsi de séparer le problème de la sélection du problème du but. L'attribution d'une valence émotionnelle aux événements et d'une valence motivationnelle aux comportements semble reposer respectivement sur les régions orbitales et médiales du CPF (O'Doherty, 2004 ; Rushworth et al., 2007), qui jouent certainement un grand rôle au cours de l'apprentissage des relations entre signaux de l'environnement et comportements à chaque niveau du contrôle cognitif, et permettent ainsi l'actualisation des contingences liées aux récompenses.

Références :

- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.
- Amiez, C., Joseph, J. P., and Procyk, E. (2006). Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 16, 1040-1055.
- Andersen, R. A., Brotchie, P. R., and Mazzoni, P. (1992). Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol* 2, 840-846.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6, 115-116.
- Aron, A. R., Monsell, S., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. (2004a). A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex. *Brain* 127, 1561-1573.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., and Poldrack, R. A. (2004b). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8, 170-177.
- Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., and Miyashita, Y. (2005). Multiple components of lateral posterior parietal activation associated with cognitive set shifting. *Neuroimage* 26, 694-702.
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13468-13472.
- Baddeley, A. (1998). Working memory. *C R Acad Sci III* 321, 167-173.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4, 829-839.
- Baddeley, A. D., and Hitch, G. J. (1974). Working memory. In *The psychology of learning and motivation* (Vol. 8), Bower, G. H., ed. (London: Academic Press), pp. 47-90.
- Badre, D., and Wagner, A. D. (2006). Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7186-7191.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., and Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34, 515-526.

- Barbas, H., and Pandya, D. N. (1989). Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 286, 353-375.
- Barber, A. D., and Carter, C. S. (2005). Cognitive control involved in overcoming prepotent response tendencies and switching between tasks. *Cereb Cortex* 15, 899-912.
- Barcelo, F., Suwazono, S., and Knight, R. T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci* 3, 399-403.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Anderson, S. W. (1998). Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 18, 428-437.
- Bechara, A., Tranel, D., and Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123, 2189-2202.
- Berlyne, D. E. (1957). Uncertainty and conflict: a point of contact between information-theory and behavior-theory concepts. *Psychol Rev* 64, Part 1, 329-339.
- Bor, D., Duncan, J., Wiseman, R. J., and Owen, A. M. (2003). Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. *Neuron* 37, 361-367.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., and Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108, 624-652.
- 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.
- Brass, M., and von Cramon, D. Y. (2002). The role of the frontal cortex in task preparation. *Cereb Cortex* 12, 908-914.
- Brass, M., and von Cramon, D. Y. (2004a). Decomposing components of task preparation with functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 16, 609-620.
- Brass, M., and von Cramon, D. Y. (2004b). Selection for cognitive control: a functional magnetic resonance imaging study on the selection of task-relevant information. *J Neurosci* 24, 8847-8852.
- Brass, M., Ullsperger, M., Knoesche, T. R., von Cramon, D. Y., and Phillips, N. A. (2005). Who comes first? The role of the prefrontal and parietal cortex in cognitive control. *J Cogn Neurosci* 17, 1367-1375.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., and Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5, 49-62.
- Braver, T. S., and Cohen, J. D. (2001). Working memory, cognitive control, and the prefrontal cortex: Computational and empirical studies. *Cognitive processing* 2, 25-55.

- 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.
- Braver, T. S., Gray, J. R., and Burgess, G. C. (2007). Explaining the Many Varieties of Working Memory Variation: Dual Mechanisms of Cognitive Control (Chapter 4). In *Variation In Working Memory*, Conway, A. R. A., C. Jarrold, M. J. Kane, A. Miyake, and J. N. Towse, Oxford University Press.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre Der Grosshirnrinde* (Leipzig: Barth).
- Buneo, C. A., and Andersen, R. A. (2005). The posterior parietal cortex: Sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., and Gabrieli, J. D. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 124, 2074-2086.
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., and Gabrieli, J. D. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage* 17, 1562-1571.
- Bunge, S. A. (2004). How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4, 564-579.
- Burgess, P. W., Veitch, E., de Lacy Costello, A., and Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* 38, 848-863.
- Buschman, T. J., and Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315, 1860-1862.
- Carmichael, S. T., and Price, J. L. (1996). Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 371, 179-207.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., and Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280, 747-749.
- Cavada, C., and Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287, 393-421.
- Cavina-Pratesi, C., Valyear, K. F., Culham, J. C., Kohler, S., Obhi, S. S., Marzi, C. A., and Goodale, M. A. (2006). Dissociating Arbitrary Stimulus-Response Mapping from Movement Planning during Preparatory Period: Evidence from Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* 26, 2704-2713.

- Cazalis, F. (2002) Variation de l'activation frontale en fonction de la difficulté de la tâche. Etude en IRMf de la résolution de la Tour de Londres par des sujets sains et des patients traumatisés crâniens sévères. Thèse de doctorat, université Paris 6.
- Chafee, M. V., and Goldman-Rakic, P. S. (1998). Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol* 79, 2919-2940.
- Chafee, M. V., and Goldman-Rakic, P. S. (2000). Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol* 83, 1550-1566.
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., Morris, A. P., and Mattingley, J. B. (2006). Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. *J Cogn Neurosci* 18, 444-455.
- Cherry, C., and Wiley, R. (1967). Speech communication in very noisy environments. *Nature* 214, 1164.
- Christoff, K., Prabhakaran, V., Dorfman, J., Zhao, Z., Kroger, J. K., Holyoak, K. J., and Gabrieli, J. D. (2001). Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *Neuroimage* 14, 1136-1149.
- Christoff, K., and Owen, A. M. (2006). Improving reverse neuroimaging inference: cognitive domain versus cognitive complexity. *Trends Cogn Sci* 10, 352-353.
- Cohen, J. D., Braver, T. S., and Brown, J. W. (2002). Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12, 223-229.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., and Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386, 604-608.
- Cohen, L., Lehericy, S., Chochon, F., Lemer, C., Rivaud, S., and Dehaene, S. (2002). Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain* 125, 1054-1069.
- Cohen, Y. E., and Andersen, R. A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3, 553-562.
- Connolly, J. D., Andersen, R. A., and Goodale, M. A. (2003). FMRI evidence for a 'parietal reach region' in the human brain. *Exp Brain Res* 153, 140-145.
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 201-215.

- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., and Petersen, S. E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13, 1202-1226.
- Coricelli, G., Critchley, H. D., Joffily, M., O'Doherty, J. P., Sirigu, A., and Dolan, R. J. (2005). Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nat Neurosci* 8, 1255-1262.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., and Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6, 39-49.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S. E., and Bunge, S. A. (2006). Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cereb Cortex* 16, 475-486.
- Culham, J. C., and Kanwisher, N. G. (2001a). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11, 157-163.
- Culham, J. C., Cavanagh, P., and Kanwisher, N. G. (2001b). Attention response functions: characterizing brain areas using fMRI activation during parametric variations of attentional load. *Neuron* 32, 737-745.
- Culham, J. C., and Valyear, K. F. (2006). Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol* 16, 205-212.
- Cummings, J. L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci* 769, 1-13.
- Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience* 139, 173-180.
- Curtis, C. E., and D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci* 7, 415-423.
- Curtis, C. E., and D'Esposito, M. (2006). Selection and maintenance of saccade goals in the human frontal eye fields. *J Neurophysiol* 95, 3923-3927.
- Daprati, E., and Sirigu, A. (2006). How we interact with objects: learning from brain lesions. *Trends Cogn Sci* 10, 265-270.
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., and von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum Brain Mapp* 25, 22-34.
- Desimone, R., and Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18, 193-222.
- D'Esposito, M., and Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 37, 1303-1315.

- Diamond, A., and Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Dev Psychobiol* 22, 271-294.
- Diamond, A., and Goldman-Rakic, P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 74, 24-40.
- Dias, R., Robbins, T. W., and Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380, 69-72.
- Diedrichsen, J., Hashambhoy, Y., Rane, T., and Shadmehr, R. (2005). Neural correlates of reach errors. *J Neurosci* 25, 9919-9931.
- 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.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., and Davis, K. D. (2002). A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol* 87, 615-620.
- Dreher, J. C., Koechlin, E., Ali, S. O., and Grafman, J. (2002a). The roles of timing and task order during task switching. *Neuroimage* 17, 95-109.
- Dreher, J. C., Guigon, E., and Burnod, Y. (2002b). A model of prefrontal cortex dopaminergic modulation during the delayed alternation task. *J Cogn Neurosci* 14, 853-865.
- Duncan, J. (2001). An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2, 820-829.
- Duncan, J., and Miller, E. K. (2002). Cognitive focus through adaptive neural coding in the primate prefrontal cortex. In *Principles of Frontal Lobe Function*, D.T., S., and K. R.T., (Oxford University Press), pp. 278-291.
- Duncan, J., and Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23, 475-483.
- Duncan, J., Burgess, P., and Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 33, 261-268.
- Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., and Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognit Psychol* 30, 257-303.
- Durstewitz, D., Seamans, J. K., and Sejnowski, T. J. (2000). Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 83, 1733-1750.

- Dux, P. E., Ivanoff, J., Asplund, C. L., and Marois, R. (2006). Isolation of a central bottleneck of information processing with time-resolved fMRI. *Neuron* 52, 1109-1120.
- Edelman, G. M. b. e. a., eds. (1987). *Synaptic Function*. The Neurosciences Institute Publications Series [Volume 6] NY 1987.).
- Eslinger, P. J., and Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35, 1731-1741.
- Farah, M. J. (1992). Agnosia. *Curr Opin Neurobiol* 2, 162-164.
- Fellows, L. K., and Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 126, 1830-1837.
- Flechsig, P. (1901). Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subject. *Lancet* 2, 1027-1029.
- Flechsig, P. (1920). *Anatomie des Menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf Myelogenetischer Grundlage*. Leipzig: Thieme.
- Fletcher, P. C., and Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849-881.
- Forstmann, B. U., Brass, M., Koch, I., and von Cramon, D. Y. (2006). Voluntary selection of task sets revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 18, 388-398.
- Found, A., and Muller, H. J. (1996). Searching for unknown feature targets on more than one dimension: investigating a "dimension-weighting" account. *Percept Psychophys* 58, 88-101.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., and Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 10046-10051.
- Freedman, D. J., and Assad, J. A. (2006). Experience-dependent representation of visual categories in parietal cortex. *Nature* 443, 85-88.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., and Miller, E. K. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* 291, 312-316.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., and Miller, E. K. (2003). A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J Neurosci* 23, 5235-5246.
- Freedman, D. J., and Assad, J. A. (2006). Experience-dependent representation of visual categories in parietal cortex. *Nature* 443, 85-88.
- Freund, H. J. (2001). The parietal lobe as a sensorimotor interface: a perspective from clinical and neuroimaging data. *Neuroimage* 14, S142-6.

- Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S. T. (2005). Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain Res Cogn Brain Res* 23, 397-405.
- Frith, C. D., Friston, K., Liddle, P. F., and Frackowiak, R. S. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc Biol Sci* 244, 241-246.
- Fuster, J. M., and Alexander, G. E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173, 652-654.
- Fuster, J. M. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36, 61-78.
- Fuster, J. M., and Jervey, J. P. (1982). Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *J Neurosci* 2, 361-375.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., and Jervey, J. P. (1985). Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res* 330, 299-307.
- Fuster, J. M. (1997). *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe* Lippincott Williams & Wilkins).
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319-333.
- Fuster, J. M. (2002a). Physiology of Executive Functions: The Perception-Action Cycle. In *Principles of Frontal Lobe Function*, D.T., S., and K. R.T.,
- Fuster, J. M. (2002b). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 31, 373-385.
- Garavan, H., Ross, T. J., and Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 8301-8306.
- Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C., and Anderson, A. W. (2000). Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosci* 3, 191-197.
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., McEvoy, K., Knight, R. T., and D'Esposito, M. (2005). Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Cogn Neurosci* 17, 507-517.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., and Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2, 861-863.
- Glover, S. (2003). Optic ataxia as a deficit specific to the on-line control of actions. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 447-456.

- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In *The Nervous System, Higher functions of the Brain*, Plum, F., ed. (Bethesda, MD: American Physiological Society), pp. 373-417.
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 11, 137-156.
- Goodale, M. A., and Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15, 20-25.
- Gottlieb, J. (2007). From Thought to Action: The Parietal Cortex as a Bridge between Perception, Action, and Cognition. *Neuron* 53, 9-16.
- Grafman, J. (2002). The Structured Event Complex and the Human Prefrontal Cortex. In *Principles of Frontal Lobe Function*, D.T., S., and K. R.T., Oxford University Press), pp. 292-310.
- Grant, D. A., and Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type-card-sorting problem. *J. Exp. Psychol.* 38, 404-411.
- Hahn, B., Ross, T. J., and Stein, E. A. (2006). Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *Neuroimage* 32, 842-853.
- Hayek, F. A. (1952). *The Sensory Order: An Inquiry Into the Foundations of Theoretical Psychology* The University of Chicago Press).
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory* Wiley).
- Hécaen, H., and Albert, M. L. (1978). *Human Neuropsychology* (New York: Wiley).
- Hodgson, T., Chamberlain, M., Parris, B., James, M., Gutowski, N., Husain, M., and Kennard, C. (2007). The role of the ventrolateral frontal cortex in inhibitory oculomotor control. *Brain* 130, 1525-1537.
- Hon, N., Epstein, R. A., Owen, A. M., and Duncan, J. (2006). Frontoparietal activity with minimal decision and control. *J Neurosci* 26, 9805-9809.
- Huettel, S. A., Misiurek, J., Jurkowski, A. J., and McCarthy, G. (2004). Dynamic and strategic aspects of executive processing. *Brain Res* 1000, 78-84.
- Husain, M., and Nachev, P. (2007). Space and the parietal cortex. *Trends Cogn Sci* 11, 30-36.
- Husain, M., and Rorden, C. (2003). Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nat Rev Neurosci* 4, 26-36.
- Huttenlocher, P. R., and Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387, 167-178.

- Iversen, S. D., and Mishkin, M. (1970). Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Exp Brain Res* 11, 376-386.
- Jacobsen, C. (1936). Studies of cerebral function in primates I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comparative Psychology Monographs* 13, 3-60.
- Jacobsen, C., Wolfe, J. B., and Jackson, T. A. (1935). An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *J. Nerv. Ment. Dis.* 82, 1-14.
- James, W. (1890). *The principles of Psychology*.
- Janowski, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., and Squire, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behav. Neurosci.* 103, 548-560.
- Jersild, A. T. (1927). Mental set and shift. *Archives Psychol.* 89.
- Jiang, Y., and Kanwisher, N. (2003). Common neural substrates for response selection across modalities and mapping paradigms. *J Cogn Neurosci* 15, 1080-1094.
- Joseph, J. S., Chun, M. M., and Nakayama, K. (1997). Attentional requirements in a 'preattentive' feature search task. *Nature* 387, 805-807.
- Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17, 4302-4311.
- Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 22, 751-761.
- 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.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A., and Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303, 1023-1026.
- Kleinschmidt, A., and Cohen, L. (2006). The neural bases of prosopagnosia and pure alexia: recent insights from functional neuroimaging. *Curr Opin Neurol* 19(4):386-91
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., and Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399, 148-151.
- Koechlin, E., Ody, C., and Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302, 1181-1185.
- Koechlin, E., and Jubault, T. (2006). Broca's area and the hierarchical organization of human behavior. *Neuron* 50, 963-974.

- Koechlin, E. (2007). The cognitive architecture of the human lateral prefrontal cortex. *Attention and Performance* (in press).
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., and Miyashita, Y. (1998). Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nat Neurosci* 1, 80-84.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., and Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122, 981-991.
- Koulakov, A. A., Raghavachari, S., Kepecs, A., and Lisman, J. E. (2002). Model for a robust neural integrator. *Nat Neurosci* 5, 775-782.
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Ramnani, N., and Passingham, R. E. (2004). Willed action and attention to the selection of action. *Neuroimage* 21, 1407-1415.
- Lazeron, R. H., Rombouts, S. A., Machielsen, W. C., Scheltens, P., Witter, M. P., Uylings, H. B., and Barkhof, F. (2000). Visualizing brain activation during planning: the tower of London test adapted for functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1407-1414.
- Le Savoir-Vivre D'aujourd'hui (2003). Larousse.
- Leung, H. C., Gore, J. C., and Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci* 14, 659-671.
- Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16, 916-928.
- Lewinsohn, P. M., Zieler, R. E., Libet, J., Eyeberg, S., and Nielson, G. (1972). Short-term memory: a comparison between frontal and nonfrontal right- and left-hemisphere brain-damaged patients. *J Comp Physiol Psychol* 81, 248-255.
- Lhermitte, F. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol* 19, 335-343.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C., and Casey, B. J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron* 50, 643-653.
- Liu, T., Slotnick, S. D., Serences, J. T., and Yantis, S. (2003). Cortical mechanisms of feature-based attentional control. *Cereb Cortex* 13, 1334-1343.

- Luck, S. J., Chelazzi, L., Hillyard, S. A., and Desimone, R. (1997). Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol* 77, 24-42.
- Luria, A. R. (1970). The functional organization of the brain. *Sci Am* 222, 66-72 passim.
- Luria, A. R. (1980). Higher Cortical Functions in Man, Expanded 2Nd Edition Basic Books : Consultants Bureau).
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., and Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, 1835-1838.
- Malach, R., Levy, I., and Hasson, U. (2002). The topography of high-order human object areas. *Trends Cogn Sci* 6, 176-184.
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., and Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125, 624-639.
- Marois, R., Chun, M. M., and Gore, J. C. (2000). Neural correlates of the attentional blink. *Neuron* 28, 299-308.
- Marsh, A. A., Blair, K. S., Vythilingam, M., Busis, S., and Blair, R. J. (2007). Response options and expectations of reward in decision-making: The differential roles of dorsal and rostral anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 35, 979-988.
- Mayr, U., Diedrichsen, J., Ivry, R., and Keele, S. W. (2006). Dissociating task-set selection from task-set inhibition in the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 18, 14-21.
- Meiran, N., and Marciano, H. (2002). Limitations in advance task preparation: switching the relevant stimulus dimension in speeded same-different comparisons. *Mem Cognit* 30, 540-550.
- Mesulam, M. M. (2002). The Human Frontal Lobes: Transcending the Default Mode through Contingent Encoding. In *Principles of Frontal Lobe Function*, D.T., S., and K. R.T.,
- Miller, E. K., and Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167-202.
- Miller, E. K., and Desimone, R. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science* 263, 520-522.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., and Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16, 5154-5167.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63, 81-97.

- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 9, 90-100.
- Milner, B. (1964). Some effects of frontal lobectomy in man. In *The frontal granular cortex and behavior*, Warren, J. M., and K. Akert, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 313-334.
- Monsell, S., Sumner, P., and Waters, H. (2003). Task-set reconfiguration with predictable and unpredictable task switches. *Mem Cognit* 31, 327-342.
- Mort, D. J., Malhotra, P., Mannan, S. K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C., and Husain, M. (2003). The anatomy of visual neglect. *Brain* 126, 1986-1997.
- Muller, H. J., Heller, D., and Ziegler, J. (1995). Visual search for singleton feature targets within and across feature dimensions. *Percept Psychophys* 57, 1-17.
- Muller, H. J., Reimann, B., and Krummenacher, J. (2003). Visual search for singleton feature targets across dimensions: Stimulus- and expectancy-driven effects in dimensional weighting. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 29, 1021-1035.
- Muri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E.A., and Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 445-448.
- Nauta, W. J. H. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J. Psychiat. Res.* 8, 167-187.
- Nichelli, P., Clark, K., Hollnagel, C., and Grafman, J. (1995). Duration processing after frontal lobe lesions. *Ann N Y Acad Sci* 769, 183-190.
- Nieder, A., and Miller, E. K. (2003). Coding of cognitive magnitude: compressed scaling of numerical information in the primate prefrontal cortex. *Neuron* 37, 149-157.
- Nobre, A. C., Coull, J. T., Walsh, V., and Frith, C. D. (2003). Brain activations during visual search: contributions of search efficiency versus feature binding. *Neuroimage* 18, 91-103.
- Norman, D. A., and Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In *Consciousness and self-regulation (Volume 4)*, Davidson, R. J., G. E. Schwartz, and D. Shapiro, eds. (New York: Plenum),
- O'Doherty, J. P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14, 769-776.
- Orban, G. A., Van Essen, D., and Vanduffel, W. (2004). Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends Cogn Sci* 8, 315-324.
- O'Reilly, R. C., and Frank, M. J. (2006). Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia. *Neural Comput* 18, 283-328.

- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9, 1329-1339.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., and Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28, 1021-1034.
- Owen, A. M., Evans, A. C., and Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 6, 31-38.
- Pandya, D. N., and Yeterian, E. H. (1996). Morphological correlations of Human and Monkey Frontal Lobe. In *Neurobiology of Decision Making*, Damasio, A. R., H. Damasio, and Y. Christen, Springer), pp. 13-46.
- Passingham, R. E., and Rowe, J. B. (2002). Dorsal Prefrontal Cortex: Maintenance in Memory or attentional Selection? In *Principles of Frontal Lobe Function*, D.T., S., and K. R.T., Oxford University Press), pp. 221-232.
- Paulesu, E., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362, 342-345.
- Petrides, M. (1985). Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 23, 601-614.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol* 4, 207-211.
- Petrides, M. (1997). Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia* 35, 989-997.
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., and Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 51, 874-887.
- Piazza, M., Pinel, P., Le Bihan, D., and Dehaene, S. (2007). A magnitude code common to numerosities and number symbols in human intraparietal cortex. *Neuron* 53, 293-305.
- Platt, M. L., and Glimcher, P. W. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400, 233-238.
- Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., Deweer, B., Le Bihan, D., and Dubois, B. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb Cortex* 11, 260-266.
- Pollmann, S., Weidner, R., Muller, H. J., and von Cramon, D. Y. (2000). A fronto-posterior network involved in visual dimension changes. *J Cogn Neurosci* 12, 480-494.

- Pollmann, S., Weidner, R., Humphreys, G. W., Olivers, C. N., Muller, K., Lohmann, G., Wiggins, C. J., and Watson, D. G. (2003). Separating distractor rejection and target detection in posterior parietal cortex--an event-related fMRI study of visual marking. *Neuroimage* 18, 310-323.
- Pollmann, S., Weidner, R., Muller, H. J., Maertens, M., and von Cramon, D. Y. (2006). Selective and interactive neural correlates of visual dimension changes and response changes. *Neuroimage* 30, 254-265.
- Postle, B. R., Berger, J. S., and D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 12959-12964.
- Procyk, E., Amiez, C., Quilodran, R., Joseph, J.P. (2007). Modulations of prefrontal activity related to cognitive control and performance monitoring. In *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition, Attention and Performance XXII*, Eds. Rossetti, Y., Haggard, P., Kawato, M., Oxford University Press.
- Ptito, A., Crane, J., Leonard, G., Amsel, R., and Caramanos, Z. (1995). Visual-spatial localization by patients with frontal-lobe lesions invading or sparing area 46. *Neuroreport* 6, 1781-1784.
- Quintana, J., and Fuster, J. M. (1999). From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9, 213-221.
- Quintana, J., Fuster, J. M., and Yajeya, J. (1989). Effects of cooling parietal cortex on prefrontal units in delay tasks. *Brain Res* 503, 100-110.
- Rainer, G., and Miller, E. K. (2002). Timecourse of object-related neural activity in the primate prefrontal cortex during a short-term memory task. *Eur J Neurosci* 15, 1244-1254.
- Rao, S. C., Rainer, G., and Miller, E. K. (1997). Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science* 276, 821-824.
- Rizzolatti, G., and Matelli, M. (2003). Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153, 146-157.
- Roesch, M. R., and Olson, C. R. (2004). Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science* 304, 307-310.
- Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N. B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J. F., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and

- tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20, 322-339.
- Rossetti, Y., Revol, P., McIntosh, R., Pisella, L., Rode, G., Danckert, J., Tilikete, C., Dijkerman, H. C., Boisson, D., Vighetto, A., Michel, F., and Milner, A. D. (2005). Visually guided reaching: bilateral posterior parietal lesions cause a switch from fast visuomotor to slow cognitive control. *Neuropsychologia* 43, 162-177.
- Rounis, E., Stephan, K. E., Lee, L., Siebner, H. R., Pesenti, A., Friston, K. J., Rothwell, J. C., and Frackowiak, R. S. (2006). Acute changes in frontoparietal activity after repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in a cued reaction time task. *J Neurosci* 26, 9629-9638.
- Rowe, J. B., and Passingham, R. E. (2001). Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory. *Neuroimage* 14, 77-86.
- Rowe, J. B., Stephan, K. E., Friston, K., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. (2005). The prefrontal cortex shows context-specific changes in effective connectivity to motor or visual cortex during the selection of action or colour. *Cereb Cortex* 15, 85-95.
- Rowe, J. B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. (2000). The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288, 1656-1660.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., and Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 20, 351-358.
- Ruge, H., Brass, M., Koch, I., Rubin, O., Meiran, N., and von Cramon, D. Y. (2005). Advance preparation and stimulus-induced interference in cued task switching: further insights from BOLD fMRI. *Neuropsychologia* 43, 340-355.
- Rushworth, M. F., Ellison, A., and Walsh, V. (2001a). Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nat Neurosci* 4, 656-661.
- Rushworth, M. F., Krams, M., and Passingham, R. E. (2001b). The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *J Cogn Neurosci* 13, 698-710.
- Rushworth, M. F., Paus, T., and Sipila, P. K. (2001c). Attention systems and the organization of the human parietal cortex. *J Neurosci* 21, 5262-5271.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., and Devlin, J. T. (2003). The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage* 20 Suppl 1, S89-100.

- Rushworth, M. F., Behrens, T. E., and Johansen-Berg, H. (2005). Connection Patterns Distinguish 3 Regions of Human Parietal Cortex. *Cereb Cortex*.
- Rushworth, M. F., Buckley, M. J., Behrens, T. E., Walton, M. E., and Bannerman, D. M. (2007). Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*.
- Rypma, B., Berger, J. S., and D'Esposito, M. (2002). The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 14, 721-731.
- Sakagami, M., and Niki, H. (1994). Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: relation to relevant task conditions. *Exp Brain Res* 97, 423-436.
- Sakai, K., Rowe, J. B., and Passingham, R. E. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 5, 479-484.
- Sakai, K., and Passingham, R. E. (2003). Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci* 6, 75-81.
- Sakai, K., and Passingham, R. E. (2006). Prefrontal set activity predicts rule-specific neural processing during subsequent cognitive performance. *J Neurosci* 26, 1211-1218.
- Schluter, N. D., Krams, M., Rushworth, M. F., and Passingham, R. E. (2001). Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia* 39, 105-113.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., and Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130, 630-653.
- Schoenemann, P. T., Sheehan, M. J., and Glotzer, L. D. (2005). Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci* 8, 242-252.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 1, 199-207.
- Schumacher, E. H., Cole, M. W., and D'Esposito, M. (2007). Selection and maintenance of stimulus-response rules during preparation and performance of a spatial choice-reaction task. *Brain Res*
- Schumacher, E. H., Elston, P. A., and D'Esposito, M. (2003). Neural evidence for representation-specific response selection. *J Cogn Neurosci* 15, 1111-1121.
- 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.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., and Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nat Neurosci* 5, 272-276.

- Serences, J. T., Schwarzbach, J., Courtney, S. M., Golay, X., and Yantis, S. (2004). Control of object-based attention in human cortex. *Cereb Cortex* 14, 1346-1357.
- Sergent, C., Baillet, S., and Dehaene, S. (2005). Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci* 8, 1391-1400.
- Shallice, T., and Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351, 1405-11; discussion 1411-2.
- Shallice, T., and Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 114, 727-741.
- Shannon, C. E. (1949). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal* 27, 379-423 and 623-656.
- 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., Isoda, M., Mushiake, H., and Tanji, J. (2007). Categorization of behavioural sequences in the prefrontal cortex. *Nature* 445, 315-318.
- Sigman, M., and Dehaene, S. (2005). Parsing a cognitive task: a characterization of the mind's bottleneck. *PLoS Biol* 3, e37.
- Simon, O., Mangin, J. F., Cohen, L., Le Bihan, D., and Dehaene, S. (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron* 33, 475-487.
- Simons, D. J., and Chabris, C. F. (1999). Gorillas in our midst: sustained inattention blindness for dynamic events. *Perception* 28, 1059-1074.
- Sirigu, A., Zalla, T., Pillon, B., Grafman, J., Dubois, B., and Agid, Y. (1995). Planning and script analysis following prefrontal lobe lesions. *Ann N Y Acad Sci* 769, 277-288.
- Smith, E. E., and Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283, 1657-1661.
- Sohn, M. H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., and Carter, C. S. (2000). Inaugural article: the role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 13448-13453.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., and Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci* 21, 8819-8829.
- Spearman, C. (1904). "General intelligence", objectively determined and measured. *American Journal of Psychology* 15, 201-293.

- Stoet, G., and Snyder, L. H. (2004). Single neurons in posterior parietal cortex of monkeys encode cognitive set. *Neuron* 42, 1003-1012.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643-662.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., and Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc* 4, 265-278.
- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., and Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 39, 771-786.
- Stuss, D. T., Kaplan, E. F., Benson, D. F., Weir, W. S., Chiulli, S., and Sarazin, F. F. (1982). Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. *J Comp Physiol Psychol* 96, 913-925.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., Murphy, K. J., and Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia* 38, 388-402.
- Sugiura, M., Watanabe, J., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H., and Kawashima, R. (2004). Different roles of the frontal and parietal regions in memory-guided saccade: a PCA approach on time course of BOLD signal changes. *Hum Brain Mapp* 23, 129-139.
- Sugrue, L. P., Corrado, G. S., and Newsome, W. T. (2004). Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex. *Science* 304, 1782-1787.
- Thaler, D., Chen, Y. C., Nixon, P. D., Stern, C. E., and Passingham, R. E. (1995). The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Exp Brain Res* 102, 445-460.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., and Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 29, 148-159.
- Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I., and Miyashita, Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature* 401, 699-703.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., and Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 2016-2020.

- Vallar, G., Di Betta, A. M., and Silveri, M. C. (1997). The phonological short-term store-rehearsal system: patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia* 35, 795-812.
- Vallesi, A., Shallice, T., and Walsh, V. (2007). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cereb Cortex* 17, 466-474.
- Van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H., van Dyck, R., and Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage* 18, 367-374.
- Van Essen, D. C. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 385, 313-318.
- Vandenberghe, R., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., and Mesulam, M. M. (2001). Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting. *Neuroimage* 14, 661-673.
- Wallis, J. D., and Miller, E. K. (2003). From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 90, 1790-1806.
- Warrington, E. K., Logue, V., and Pratt, R. T. (1971). The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia* 9, 377-387.
- Watanabe, J., Sugiura, M., Sato, K., Sato, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H., and Kawashima, R. (2002). The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 17, 1207-1216.
- Wheaton, L. A., Nolte, G., Bohlhalter, S., Fridman, E., and Hallett, M. (2005). Synchronization of parietal and premotor areas during preparation and execution of praxis hand movements. *Clin Neurophysiol* 116, 1382-1390.
- Williams, Z. M., Bush, G., Rauch, S. L., Cosgrove, G. R., and Eskandar, E. N. (2004). Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. *Nat Neurosci* 7, 1370-1375.
- Wilson, F. A., Scalaidhe, S. P., and Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 260, 1955-1958.
- Wise, S. P. (1985). The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu Rev Neurosci* 8, 1-19.
- Wojciulik, E., and Kanwisher, N. (1999). The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron* 23, 747-764.
- Wood, J. N., and Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci* 4, 139-147.

Yurgelun-Todd, D. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr Opin Neurobiol* Mar 23.