



HAL
open science

**APPRENTISSAGE ET RESOLUTION DE
PROBLEMES SEQUENTIELS CHEZ LE SINGE
RHESUS : Etude comportementale et enregistrements
unitaires dans les aires oculomotrices frontales et le
cortex cingulaire antérieur**

Emmanuel Procyk

► **To cite this version:**

Emmanuel Procyk. APPRENTISSAGE ET RESOLUTION DE PROBLEMES SEQUENTIELS CHEZ LE SINGE RHESUS : Etude comportementale et enregistrements unitaires dans les aires oculomotrices frontales et le cortex cingulaire antérieur. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 1999. Français. NNT : . tel-00202241

HAL Id: tel-00202241

<https://theses.hal.science/tel-00202241>

Submitted on 4 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.

Thèse no 92-99

Année 1999

Université Claude Bernard – Lyon I

Thèse d'Université

Mention Neurosciences

**APPRENTISSAGE ET RESOLUTION DE PROBLEMES
SEQUENTIELS CHEZ LE SINGE RHESUS :**

**Etude comportementale et enregistrements unitaires dans les
aires oculomotrices frontales et le cortex cingulaire antérieur**

EMMANUEL PROCYK

Thèse soutenue le 11 mai 1999

Thèse no 92-99	Année 1999	1
Université Claude Bernard – Lyon I		1
Thèse d'Université		1
Mention Neurosciences		1
APPRENTISSAGE ET RESOLUTION DE PROBLEMES SEQUENTIELS CHEZ LE SINGE RHESUS :			1
Etude comportementale et enregistrements unitaires dans les aires oculomotrices frontales et le cortex cingulaire antérieur		
EMMANUEL PROCYK		
INTRODUCTION GENERALE		
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE		
I. ETUDE COMPORTEMENTALE DE LA RESOLUTION DE PROBLEMES		
A. Plan et Résolution de problèmes. Définitions		
B. Plans et Problèmes chez le primate non-humain		
II. NEUROBIOLOGIE DES PROCESSUS IMPLIQUES DANS LA RESOLUTION DE PROBLEMES - ROLES DU CORTEX FRONTAL CINGULAIRE ET OCULOMOTEUR		
A. Définitions et subdivisions du cortex frontal		
B. Cortex Cingulaire Antérieur		
1. Organisation générale du cortex frontal médian		
1.1 Morphologie		
1.2 Subdivisions		
1.3 Cortex cingulaire		
2. Neuroanatomie du cortex cingulaire antérieur		
2.1 Neuroanatomie chez le singe		
2.1.1 Cartographie cytoarchitecturale et électrophysiologique		
Cytoarchitecture		
Cartes établies par microstimulation		
2.1.2 Connectivité corticale		
Cortex moteur primaire (M1)		
Autres Cortex Moteurs		
Cortex préfrontal latéral		
Cortex Limbiques		
Cortex postérieurs		
2.1.3 Connectivité sous-corticale		
moelle épinière		
striatum		
thalamus		
amygdale		

Afférences monoaminergiques	19
Autres noyaux sous-corticaux.....	20
2.1.4 Synthèse des propriétés anatomiques chez le singe	20
2.2 Neuroanatomie comparée.....	20
2.2.1 Rat	20
2.2.2 Homme	22
cytoarchitecture	22
Stimulations	22
3. Neuropsychologie.....	22
3.1 Lésions chez le singe.....	22
fonctions autonomes et émotions	22
Mouvements volontaires.....	23
Mémoire.....	24
3.2 Neuropsychologie chez l'Homme	25
3.2.1 Lésions.....	25
Douleur.....	25
Contrôle visceromoteur - émotions.....	25
Négligence	25
Mouvements volontaires.....	26
3.2.2 Epilepsies cingulaires	26
3.2.3 Désordres psychiatriques	27
4. Neurophysiologie.....	28
4.1 Neurophysiologie chez l'animal.....	28
Mémoire.....	28
Mouvements volontaires.....	28
Vocalisations	29
Apprentissage, récompense et erreur	30
4.2 Etudes fonctionnelles chez l'Homme	33
4.2.1 Etudes expérimentales.....	33
Douleur - Emotion.....	33
Fonctions exécutives: Attention, Mémoire, Planification ou Contrôle de l'activité	33
Synthèses des études fonctionnelles	34
4.2.2 Imagerie et troubles psychiatriques.....	35
C. Cortex frontal oculomoteur	36
1. Neuroanatomie du cortex frontal oculomoteur	36
1.1 Neuroanatomie chez le singe.....	36
1.1.1 Cartographie cytoarchitecturale et électrophysiologique	36
Cytoarchitecture	36
Cartes établies par microstimulations	37
1.1.2 Connectivité corticale des aires oculomotrices frontales	37
Cortex préfrontal (granulaire) latéral.....	37
Cortex Cingulaire.....	38
PM, preSMA, et SMA.....	38

Cortex Limbiques.....	39
Cortex postérieurs.....	39
1.1.3 Connectivité sous-corticale.....	39
Néostriatum.....	39
thalamus.....	40
amygdale.....	40
Afférences monoaminergiques.....	40
Autres noyaux sous-corticaux.....	40
1.1.4 Synthèse des propriétés anatomiques chez le singe.....	41
1.2 Neuroanatomie comparée.....	41
1.2.1 rat.....	41
1.2.2 Homme.....	41
2. Neuropsychologie.....	41
2.1 Lésions chez le singe.....	41
Comportement face à la nouveauté - Adaptation.....	41
Tâches à réponses différées.....	43
Organisation séquentielle du comportement.....	45
2.2 Neuropsychologie chez l'Homme.....	46
2.2.1 Lésions.....	46
Attention et oculomotricité.....	47
Tâches à reponses différées.....	47
Planification - Apprentissage - Résolution de problèmes.....	48
2.2.2 Autres atteintes préfrontales.....	50
3. Neurophysiologie.....	51
3.1 Neurophysiologie chez l'animal.....	51
Comportement et microstimulations.....	51
Activités sensorielles - activités attentionnelles.....	51
Corrélat de la mémoire de travail - attention et préparation de l'action.....	53
Acte moteur.....	54
Séquences.....	55
Erreurs, récompenses, et apprentissage.....	55
Conclusions.....	56
3.2 Etudes fonctionnelles chez l'Homme.....	57
Centres oculomoteurs et Attention.....	57
Mémoire de Travail.....	57
Apprentissage - Routine versus Non routine.....	58
Conclusion.....	59
D. Des théories et modèles.....	60
1. Processus exécutifs: hétérogénéité du CPF.....	60
2. Mémoire de travail.....	60
2.2 Modèle des domaines multiples (Goldman-Rakic 1987, 1995).....	60
2.3 Spécialisations fonctionnelles (Petrides 1995).....	61
3. Organisation temporelle du comportement (Fuster 1997, 3^{ème} édition).....	61

4. Gestion des règles guides du comportement (Wise, Murray et Gerfen 1996)	62
5. Système Attentionnel Superviseur (SAS) (Norman & Shallice)	63
6. « Managerial Knowledge Unit » (Grafman 1989)	64
TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX.....	65
ARTICLE 1: SEQUENCE LEARNING MEASURED BY SERIAL REACTION TIME TASKS IN MONKEY	66
ARTICLE 2: PROBLEM-SOLVING AND LOGICAL REASONING IN THE MACAQUE MONKEY.....	72
ARTICLE 3: CONTROL OF SEQUENTIAL BEHAVIOR DURING A PROBLEM SOLVING TASK IN THE MONKEY: SINGLE UNIT ACTIVITY IN OCULOMOTOR FRONTAL AREAS	80
ARTICLE 4: MONKEY ANTERIOR CINGULATE ACTIVITY IN ROUTINE AND NON-ROUTINE SEQUENTIAL BEHAVIORS.....	92
RAPPORT EXPERIMENTAL SUPPLEMENTAIRE: INACTIVATIONS DU CORTEX CINGULAIRE	97
DEVELOPPEMENTS ET DISCUSSION GENERALE.....	112
I. ACQUISITION DES COMPORTEMENTS SEQUENTIELS.....	112
A. Temps de réaction sériels.....	112
1. Séquences fixes.....	112
2. Séquences isomorphiques	112
B. Résolution de problèmes	113
C. Conclusion	113
II. ACTIVITES UNITAIRES DU CORTEX FRONTAL ET RESOLUTION DE PROBLEMES.....	114
A. Aires oculomotrices frontales latérales.....	114
B. Cortex antérieur du sillon cingulaire.....	114
Répétition	114
Recherche.....	115
Transition	115
Conclusions	116
III. PERSPECTIVES.....	117
INDEX DE LA REVUE.....	118
BIBLIOGRAPHIE	120

Introduction générale

L'exploration permet de donner un sens à l'environnement, et par-là même de donner un sens à nos actions. Explorer, apprendre, et résoudre les problèmes sont les activités fondamentales d'organismes capables d'agir sur l'environnement pour éviter de le subir. Ces capacités atteignent un niveau extrême chez les primates non-humains et humains.

Nous présentons ici une revue bibliographique et un rapport de travaux centrés sur le rôle du cortex frontal dans la résolution de problèmes. La revue concerne les structures du comportement et les substrats cognitifs et neurophysiologiques qui sont impliqués. Nous développerons dans une première partie les notions associées au problème, comment il se constitue et quelles démarches sont utilisées pour le résoudre. Prenons un exemple: « à l'aide de ce rapport de thèse, donnez une description de la tâche d'alternance différée ». La résolution de ce simple problème commence par l'hypothèse de l'existence d'un index prévu pour faciliter la tâche. Le sommaire fournit la localisation de cet index, qui lui, fournit la localisation de la description recherchée. La résolution d'un problème est par essence une tâche séquentielle et ordonnée. Nous rapporterons quelques données comportementales obtenues chez le primate non-humain dans différentes situations de résolution de problèmes.

La deuxième partie est une revue des données neuroanatomiques, neuropsychologiques et neurophysiologiques concernant deux régions frontales qui tiennent un rôle important dans la résolution de problème et qui furent la cible de notre travail expérimental: le cortex cingulaire antérieur et les structures oculomotrices frontales latérales. En effet, l'anatomie, la physiologie, et les observations cliniques, ont permis d'attribuer au lobe frontal un rôle fondamental dans les plus hautes fonctions cognitives. Est en cause la régulation du comportement, son organisation dans l'espace et dans le temps. On a remarqué l'influence du lobe frontal dans la flexibilité et l'adaptation, son contrôle sur les comportements instinctifs et habituels. Une des clefs de la fonction du lobe frontal semble être dans l'organisation de plans d'action face aux situations problématiques. Si l'environnement ne donne pas directement une voie pour réagir, il est nécessaire d'en créer une soi-même et agir. Créer cette voie demande un ensemble de capacités: exploration active de l'environnement, inhibition de la réaction automatique, genèse d'une hypothèse, prise de décision, évaluation de l'échec, mémorisation et anticipation des conséquences des actes, apprentissage des nouvelles règles découvertes, et, au-dessus de tout, organisation de ces capacités. Ces capacités permettent d'agir face à un éventuel mutisme de l'environnement. Elles sont attribuées aux fonctionnement de processus dits exécutifs, processus dont le substrat neuronal principal semble être le cortex du lobe frontal. Nous rapporterons des études menées chez les primates non-humains et humains. Ces données montreront les homologues possibles entre ces deux espèces. La revue de la littérature se termine par un résumé de différentes théories actuelles concernant le ou les rôles du lobe frontal.

Nos travaux sont basés sur l'élaboration d'un modèle animal d'apprentissage et de résolution de problèmes séquentiels, qui nous a permis de mettre en évidence au sein du cortex frontal les corrélats neuronaux de ces processus, qui sont parmi

les plus complexes de l'organisation de l'action. Dans ce rapport, les études comportementales prennent une large place, en partie parce qu'il nous apparaît qu'une meilleure compréhension des données neurophysiologiques passe par l'étude approfondie des stratégies comportementales. Les expérimentations neurobiologiques, menées sur le singe rhésus en comportement, concernent des enregistrements unitaires réalisés dans les aires oculomotrices frontales latérales et dans le cortex du sillon cingulaire antérieur. Nous avons observé au niveau des aires oculomotrices des activités liées aux processus d'attention spatiale et de préparation oculomotrice, qui entrent en jeu dans la construction d'un environnement pour l'action. Ces aires participent à la genèse d'« hypothèses » sur l'environnement par la mise en place de plans oculomoteurs. A l'opposé les enregistrements au niveau du sillon cingulaire nous montrent des activités dont le contenu informationnel n'est pas lié à l'espace mais au temps, à l'écart au but de l'action. Les activités du sillon cingulaire suivent les différentes étapes de la résolution de problème, et montrent une forte corrélation avec la stratégie élaborée par l'animal. Les comparaisons entre ces deux régions mettent donc en évidence deux versants des représentations de l'action. L'un se réfère à l'espace construit pour l'action, l'autre se réfère au but final représenté.

Ces résultats et interprétations doivent nous orienter vers la question des mécanismes d'intégration de ces deux types d'activités, intégration qui permet une construction cohérente de l'action. Ils seront discutés dans le cadre des données et concepts retrouvés dans la littérature.

« Le fondement de la théorie de l'induction est le suivant: nous apprenons par l'intermédiaire d'une information qui vient de l'extérieur. Le fondement de ma critique de l'induction est le suivant: nous apprenons par une activité qui nous est innée, par une foule de structures qui nous sont innées et que nous avons la faculté de développer; nous apprenons activement. C'est l'essentiel. L'induction nous rend passifs, la répétition transfère les choses de notre esprit en éveil dans notre subconscient. Le véritable apprentissage n'est pas inductif, c'est toujours une démarche d'essai et d'erreur entreprise avec la plus grande activité dont nous soyons capables. »

K. Popper, 1983

(dans 'L'avenir est ouvert', Lorenz et Popper, 1995)

Revue Bibliographique

I. ÉTUDE COMPORTEMENTALE DE LA RESOLUTION DE PROBLEMES

A. Plan et Résolution de problèmes.

Définitions

- Le Plan .

Nous citerons la définition du Plan donnée par Miller, Galanter et Pribram (1960):

Un Plan est tout processus hiérarchique dans l'organisme qui peut contrôler l'ordre dans lequel une séquence d'opérations doit être réalisée.

Il faut souligner l'existence de liens étroits entre plan et connaissance ou « image » interne de l'environnement. Les connaissances sur l'environnement sont intégrées au plan qui, sans cela, ne pourrait être un guide efficace pour le comportement. A l'inverse le plan peut être appris et par conséquent devenir partie intégrante des connaissances sur l'environnement.

On dira qu'un organisme exécute un plan lorsque le plan dirige la séquence d'opérations qui est engagée. Le plan est une succession d'unités d'opérations et de tests. Cette vision hiérarchique est, nous le verrons, retrouvée dans la plupart des modèles de représentation de l'action, mais aussi dans la définition des structures anatomiques supposées contenir ces représentations (voir II. D). Les représentations motrices ont donc différents niveaux d'organisation (dont l'assemblage d'actions individuelles en série ordonnée, l'assemblage de programmes, etc.) et contiennent un élément fondamental: le but (Jeannerod 1994). L'importance d'une représentation du but dans l'établissement d'un plan d'action est d'autant plus grande que ce but n'est pas directement accessible.

- La résolution de problèmes .

Une situation est problématique pour un individu si celui-ci veut obtenir une autre situation (le but) sans pouvoir y parvenir immédiatement, tout en ayant une idée de ce qu'il faut faire.

Les processus de résolution de problèmes ont été formalisés grâce à trois notions théoriques: le *système cognitif*, l'*environnement de la tâche*, et l'*espace des problèmes* (d'après la théorie du

traitement de l'information de Newell et Simon (1972), cité dans VanLehn 1989, Goel et Grafman 1995, Das et al. 1996).

Le *système cognitif* est un système de traitement de l'information comprenant des sous-unités sensorielles et motrices, des unités mnésiques, et une unité centrale de traitement. Pour toute tâche les principales limitations du système cognitif viennent de ses capacités de mémoire à court terme et de planification. L'*environnement de la tâche* est l'environnement externe dans lequel opère le système cognitif. L'*espace des problèmes*, ou l'espace-problème, est un espace modélisé construit par l'interaction entre l'environnement et le système cognitif. Il est spécifié en termes d'états, d'opérateurs, de fonctions d'évaluation. La résolution de problème implique une recherche à l'intérieur de cet espace. C'est par définition une tâche faite d'étapes, une tâche séquentielle.

Le processus de résolution de problème peut finalement être analysé comme la coopération de deux sous-processus nommés *compréhension* et *recherche* (VanLehn 1989). La compréhension est la compréhension du problème qui aboutit à une représentation interne du problème posé. Elle est supposée apporter une définition de l'espace problème qui se compose de: (1) l'état initial du problème, (2) les opérateurs qui permettent de changer l'état initial en un nouvel état, et (3) d'un test pour déterminer si un nouvel état peut être une solution (la solution est aussi définie comme le chemin entre l'état initial et le but).

La recherche est le processus qui permet d'aboutir à la solution. Nous nous y intéresserons particulièrement. Dans la plupart des cas la recherche fait intervenir une organisation précise du comportement, un plan de haut niveau nommé *stratégie*. Dans leur étude du Plan dans la résolution de problème, Miller, Galanter et Pribram soulignent deux stratégies de recherche opposées. La première est le plan systématique de recherche, ou algorithme. La recherche d'une balle perdue dans un champ peut être effectuée en couvrant chaque pouce de terrain selon un plan systématique et rigoureux. Cette stratégie n'est pas toujours utilisée car souvent jugée trop coûteuse. La deuxième, la

recherche non systématique - mais pas anarchique, est beaucoup plus fréquente. Elle consiste à utiliser des stratégies annexes comme, dans notre exemple, faire des hypothèses sur un lieu possible, essayer de se rappeler où la balle a été vue pour la dernière fois, ou demander de l'aide à un tiers. La production d'estimations est courante et peut être efficace dans beaucoup de cas. Toutefois elle peut aussi amener à des erreurs de jugement. Ces *heuristiques* permettent de court-circuiter le plan systématique. L'autre point fondamental est que le sujet doit savoir reconnaître ce qu'il est en train de chercher. C'est ce que les auteurs nomment « le problème d'arrêt » (Miller et al. 1960, p. 170). Ceci nécessite un test efficace, test de reconnaissance qui marque l'aboutissement du plan. Sans développer, notons que dans certains problèmes ce test n'existe pas, le problème d'arrêt pouvant alors se résoudre par la création d'un critère de décision arbitraire.

Il existe plusieurs classes de problèmes selon le niveau de connaissance nécessaire à leur résolution, selon la quantité d'information donnée pour résoudre le problème, et selon la nouveauté du problème. Si un type de problème est présenté plusieurs fois, le sujet apprend comment résoudre ces problèmes et élimine l'effort nécessaire à la mise en place d'une stratégie adéquate. Face à un de ces problèmes le sujet rappelle un groupe d'information, une procédure connue pour le résoudre. Ces informations sont nommées *schéma du problème* et la résolution du problème est donc conduite par ce schéma (VanLehn 1989).

Nous verrons par la suite que la création de plan, le processus de recherche, et l'arrêt de la recherche, nécessitent le bon fonctionnement de processus cognitifs dépendants du cortex frontal.

B. Plans et Problèmes chez le primate non-humain

De façon classique il est possible de diviser en simples et complexes (ou de haut niveau) les problèmes posés expérimentalement pour évaluer les capacités cognitives animales. Les problèmes les plus complexes sont souvent séquentiels.

L'apprentissage d'inversion (*reversal*) de discrimination est un problème simple mais qui peut être résolu en utilisant différentes stratégies. On peut mettre en évidence avec plusieurs tests contrôlés que les pongidés (grands singes: orangs-outans, chimpanzés, gorilles) peuvent résoudre cette tâche en utilisant une règle abstraite comme 'gain-rester ; perte-changer' (*win-stay ; lose-shift*) détachée des objets eux-mêmes alors que d'autres primates simiens n'utilisent qu'une règle associative

stimulus-réponse ou une règle attraction par la nouveauté (cas du Gibbon) (Lock et Colombo 1996). Un point intéressant est que les singes rhésus peuvent passer, en acquérant de l'expérience, d'une stratégie d'association à une stratégie plus abstraite. Ces résultats montrent que plusieurs types de représentations peuvent être construites pour résoudre un problème.

La pensée béhavioriste a tenté d'expliquer l'acquisition des comportements sériels par un processus unique, le « chaînage associatif », qui implique principalement que chaque réponse représente un stimulus discriminant pour la suivante. Comme le souligna Lashley, l'arrangement logique et ordonné, un des aspects les plus complexes du comportement, est difficilement explicable par le simple mécanisme de chaînage associatif (Lashley 1951). Chez le singe plusieurs expériences ont permis de mettre en évidence les processus impliqués dans l'organisation complexe du comportement. Les procédures d'apprentissage sériel progressif (une liste d'items est apprise progressivement élément par élément) et les tâches de séries à 5 termes (apprentissage de liste indépendantes d'objets AB⁺, BC⁺, CD⁺, DE⁺, puis tests sur toutes les paires possibles comme AD ou BE) ont permis de montrer que le singe est capable d'utiliser une représentation globale (sérielle linéaire) de la série d'éléments (D'Amato et Colombo 1988, 1989, Swartz et al. 1991, McGonigle et Chalmers 1992). Toutefois la formation d'une représentation complexe dépend de la procédure d'apprentissage. En effet plus la procédure d'apprentissage contraint les réponses de l'animal (comme dans le cas de l'apprentissage progressif) moins les représentations développées sont complexes, pouvant même aboutir à un chaînage associatif (D'Amato et Colombo 1989). A l'inverse la liberté d'auto-organiser sa propre représentation du problème permet au sujet d'établir une stratégie sophistiquée permettant à moindre coût (mnésique

*singé rhésus (*macaca mulatta*): primate simien de la super-famille des Cercopithecoïdés (singés du vieux monde) et du genre macaque. Les macaques sont les singés supérieurs les plus faciles à élever en laboratoire. Le mode de vie du genre macaca est arboricole et terrestre. Les groupes sociaux sont hiérarchisés. La durée de vie moyenne du macaque est de 25 ans environ, avec l'atteinte de l'âge adulte vers 5-6 ans.

notamment) de s'adapter aux problèmes les plus complexes. De ce fait les tâches de recherche semblent être un bien meilleur outil expérimental que les tâches d'apprentissage sériel pour l'étude des représentations complexes de l'action chez l'animal (De Lillo 1996). Lorsque l'animal doit explorer un groupe de containers de façon exhaustive, plusieurs stratégies peuvent être déployées allégeant ou non la charge en mémoire. La mise en place d'une recherche systématique (aller toujours d'un container à un container adjacent) peut être interprétée comme la mise en place spontanée d'une structure comportementale sérielle qui s'accompagne d'un allègement de la charge en mémoire ou de l'effort moteur. C'est l'exemple bien connu des chimpanzés de Menzel qui optimisent leurs trajectoires de recherche (voir Lock et Colombo 1996, De Lillo 1996). Les stratégies systématiques de recherche dans un espace fixe peuvent aussi être évaluées en condition expérimentale chez le singe Cebus (De Lillo et al. 1997). Ces stratégies correspondent à l'utilisation de trajectoires de recherche optimisées selon la configuration de l'espace de recherche. En effet, on observe l'utilisation d'irrégularités de l'environnement pour effectuer des regroupements (*chunk*) de zones d'exploration.

Une stratégie peut être apprise. Ceci est mis en évidence dans des tâches séquentielles (Swartz et al. 1991, Hikosaka et al. 1995). L'apprentissage par essai-erreur d'une séquence de 10 touches nécessite un nombre d'essais assez important pour un singe naïf. Ce nombre d'essais diminue avec le nombre de séquences apprises suggérant une maximisation de la stratégie d'essai-erreur. Dans ces conditions il y a donc en plus de la mémorisation des séquences de mouvements, une mémorisation d'un comportement non spécifique (Hikosaka et al. 1995). Ce phénomène est aussi appelé *learning-set*. Il est caractérisé notamment par la diminution d'erreurs de persévération, l'inhibition de comportements naturels et par l'utilisation de règles abstraites (voir plus haut) (Miles 1965, Bessemer et Stollnitz 1971). La formation de ces stratégies peut conduire à un comportement basé sur l'utilisation, d'un essai à l'autre, d'informations stockées en mémoire à court terme, plutôt que sur des réponses habituelles innées ou apprises (*habits*) souvent inadaptées aux situations nouvelles.

II. NEUROBIOLOGIE DES PROCESSUS IMPLIQUES DANS LA RESOLUTION DE PROBLEMES - ROLES DU CORTEX FRONTAL CINGULAIRE ET OCULOMOTEUR

C'est au début du XIX^e siècle avec F.J. Gall et la phrénologie qu'une localisation corticale des *facultés* fut développée. En avant du cerveau, puisque les subdivisions au niveau du crâne y furent reportées, pouvaient être retrouvées entre autres la mémoire et le sens du prochain, l'esprit satirique et du calembour, et le talent poétique!. Plus tard on retrouve aussi le raisonnement, la planification et la causalité (voir cartographie de Fowler de 1916 - Clarke et Dewhurst 1984, voir aussi Luria 1966). Après la crânioscopie de Gall, les travaux de cliniciens, physiologistes et anatomistes permirent la mise en place d'une localisation des *fonctions* corticales. Les expériences de Munk, Hitzig, Ferrier et Bianchi, menées chez l'animal, enrichirent les premières théories de la fonction du lobe frontal (voir Jeannerod 1996).

C'est toutefois avec les travaux de Jacobsen, sur les tâches avec délai chez le singe (Jacobsen 1935), qu'une véritable évaluation expérimentale du rôle du lobe frontal est apparue. Rapidement le lobe frontal fut considéré comme une région fonctionnellement hétérogène. Trois grands territoires sont décrits: cortex latéral, cortex orbital, et cortex médian.

A. Définitions et subdivisions du cortex frontal

Le cortex frontal du primate est classiquement subdivisé en une région corticale dite agranulaire (précentrale, sans couche IV) et une région corticale granulaire (préfrontale). Néanmoins, les cartographies les plus utilisées du lobe frontal du primate (Brodmann 1909, Walker 1940, Von Bonin et Bailey 1947) sont en désaccord les unes avec les autres en de nombreux points, et tout particulièrement concernant le nombre d'aires définies et leurs étendues ou limites. Pour exemple, Walker (1940) inclut l'aire 24 dans le cortex préfrontal normalement dit granulaire alors que cette aire est visiblement agranulaire. D'autre part, le cortex précentral ventral contient une couche IV granulaire naissante alors que Brodmann et Walker l'ont incluse dans l'aire 6 agranulaire (Preuss et Goldman-Rakic 1991).

Le cortex frontal contient en réalité plusieurs stades de développement de la couche IV, et la scission traditionnelle entre granulaire et agranulaire n'apporte qu'une limite approximative des subdivisions. Pandya et ses collaborateurs proposent, à partir des travaux de Sanides, deux voies de développement phylogénétique du cortex qui rendraient compte des différentes caractéristiques du cortex frontal (Pandya et Barnes 1987, Pandya et Yeterian 1990). L'une est issue de l'archicortex (Hippocampe), l'autre du paléocortex (cortex olfactif). Selon Pandya et Yeterian (1990) il y aurait donc deux voies cytoarchitecturales l'une ventrale comprenant les aires 13, 12, 14, 11, 10, 46 et 8, et l'autre, médio-dorsale, comprenant les aires 24, 25, 32, 9, 10, 46 et 8. Une évolution radiale est aussi décrite plaçant les aires 46 et 8 au sommet de la différenciation. Une même dissociation apparaît pour les cortex moteurs et sensoriels.

Les considérations phylogénétiques amènent à s'interroger sur l'existence d'une région homologue au cortex préfrontal du primate chez d'autres espèces. Depuis les travaux de Rose et Woolsey (Rose et Woolsey 1948) le terme cortex préfrontal a été utilisé pour désigner le territoire cortical de projection du noyau médiodorsal (MD) du thalamus. Cette caractérisation, utilisée pour tout les mammifères, concerne notamment le cortex granulaire frontal des primates (voir Fuster 1997). Elle implique donc qu'il est possible de délimiter un cortex préfrontal chez le rat comme chez l'Homme. Toutefois il est maintenant établi que la restriction des projections du noyau MD au

cortex préfrontal est loin d'être absolue. On notera particulièrement des connexions réciproques entre MD et cortex prémoteur latéral et SMA (Uylings et van Eden 1990). La revue des caractéristiques neuroanatomiques des différentes régions frontales chez le rat et chez le macaque semble montrer que l'homologie faite entre cortex préfrontal chez les deux espèces concerne plutôt le cortex préfrontal médian (incluant cingulaire antérieur) que le cortex préfrontal dorsolatéral (Preuss 1995). Chez le rat, l'étude des processus cognitifs vraisemblablement dépendants du cortex préfrontal, concernerait donc plutôt ceux liés aux fonctions d'un homologue du cortex préfrontal médian du primate. Le cortex préfrontal dorsolatéral, au sein duquel les aires 46/9 et 8 semblent être dévouées aux fonctions cognitives les plus élevées, n'aurait pas d'équivalent chez le rat.

Preuss et Goldman-Rakic ont revu la cartographie du cortex frontal chez le primate non humain en utilisant une terminologie évitant le terme parfois ambigu de « préfrontal » (Preuss et Goldman-Rakic 1991). Ces auteurs ont regroupé des aires homologues (d'après leur étude) en régions précentrale, orbitale, médiane (cingulaire) et frontale granulaire. Leur cartographie ainsi que celles de Brodmann et Walker, sont présentées dans la figure 1.

Le cortex préfrontal a été caractérisé par son rôle dans les processus cognitifs de haut niveau (planification, mémoire de travail, langage). La présence de nombreuses subdivisions cytoarchitecturales pose la question fondamentale de l'hétérogénéité des fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal. La revue bibliographique qui suit ainsi que les travaux expérimentaux qui forment le corps de cette thèse permettront d'apporter des données supplémentaires concernant le problème de l'hétérogénéité fonctionnelle frontale.

B. Cortex Cingulaire Antérieur

1. Organisation générale du cortex frontal médian

1.1 Morphologie

Le cortex frontal médian se situe sur la face interhémisphérique. Sa limite caudale se trouve au niveau de l'extrémité dorsale du sillon central. Rostralement il comprend la partie

médiane du pôle frontal. La partie moyenne, dans laquelle se terminent le sillon cingulaire et le sillon rostral, se subdivise morphologiquement en gyrus frontal médian (au dessus du sillon cingulaire), sillon cingulaire et gyrus cingulaire (en dessous du sillon cingulaire) (Figure 2).

1.2 Subdivisions

Comme le cortex frontal latéral, le cortex frontal médian est subdivisé en zones cytoarchitecturales et fonctionnelles définies classiquement sur l'axe caudorostral comme zones motrices, prémotrices et préfrontales. De fait, les premières descriptions cytoarchitecturales de Brodmann en 1903 et des Vogt en 1919 montrent des aires motrices et prémotrices latérales étendues jusque sur la face médiale (voir Matelli et al. 1991). Il en est de même pour le cortex préfrontal (Walker 1940).

Le cortex frontal médian se divise en trois zones: 1) l'extension des aires préfrontales dorsolatérales (aires 9, 10 et 8B), 2) les aires prémotrices et motrices du mur médian (aires 4 et 6 (SMA, preSMA)), et 3) le cortex cingulaire antérieur (aires 24, 25 et 32). Certains auteurs regroupent l'aire 24 et les aires 10m, 9m, 32 et 25 sous le terme cortex préfrontal médian (CPFm) (Gabbott et Bacon. 1996, Carmichael et Price 1994) qui se distingue du cortex préfrontal orbital et du cortex préfrontal latéral. Ce choix est lié partiellement à la définition initiale du cortex préfrontal comme étant le cortex dont les plus fortes afférences thalamiques ont pour origine le noyau médiadorsal (voir Uylings et van Eden 1990, Fuster 1997).

1.3 Cortex cingulaire

Le cortex cingulaire est à la fois subdivisé en cortex *antérieur* agranulaire ou dysgranulaire et *postérieur* granulaire, et en cortex du *gyrus* et cortex du *sillon* cingulaire. Rostralement le gyrus cingulaire est formé des aires 25, 32 et 24a-b, et caudalement des aires 23a-b et 31, 30 et 29. Le sillon cingulaire contient l'aire 24c en avant et 23c en arrière. Les aires du sillon possèdent des propriétés fonctionnelles différentes du cortex du gyrus (Dum et Strick 1993).

Généralement les références au cortex cingulaire faites avant la fin des années 80 prennent en compte la dissociation antéropostérieure mais pas la dissociation gyrus / sulcus soit parce que cette différence n'était alors pas faite, soit parce que le cortex du sillon n'était pas du tout compris dans la dénomination « cortex cingulaire ». Un effort particulier a été fait dans la présente revue pour dissocier les propriétés anatomiques de ces deux structures. Ceci afin

d'éviter d'associer certaines propriétés dites du cortex cingulaire qui correspondaient en fait à l'une ou l'autre de ses subdivisions.

2. Neuroanatomie du cortex cingulaire antérieur

Dans le contexte du travail présenté nous détaillerons principalement le cortex de la zone antérieure du sillon cingulaire. Toutefois, en de nombreuses occasions nous rapporterons des données relatives au cortex postérieur d'une part, et au gyrus cingulaire dans son ensemble d'autre part. En effet les propriétés anatomiques et fonctionnelles montrent l'importance des différences mais aussi des interactions entre ces structures.

Le cortex du sillon cingulaire fut caractérisé tout d'abord par ses connections avec les aires corticales motrices et la moelle épinière. Il possède plusieurs subdivisions dans ses berges dorsale et ventrale, et est différencié sur l'axe rostrocaudal.

2.1 Neuroanatomie chez le singe

2.1.1 Cartographie cytoarchitecturale et électrophysiologique

CYTOARCHITECTURE

Les subdivisions du cortex du sillon cingulaire sont assez difficile à délimiter en raison du repliement du cortex. La déformation qui en découle rend hasardeuse la limitation d'aires à l'intérieur du sillon et en bordure des gyri frontal médian et cingulaire. Pour cela les cartographies sont souvent contradictoires selon les auteurs. Le cortex antérieur du sillon cingulaire est toutefois classiquement constitué sur l'axe rostrocaudal de subdivisions des aires 24 (24c), 6 (6c) et 23 (23c), (He et al. 1995, Matelli et al. 1991, Vogt et al. 1987).

-Aire 24c. De façon générale, l'aire 24c (ou FDL de Von Bonin et Bailey, 1947) est située dans la partie rostrale du sillon cingulaire. Sa limite caudale s'apparente à celle de la preSMA, et est classiquement observée au niveau rostrocaudal du genou du sillon arqué (Figure 3A).

24c est la subdivision la plus dorsale de l'aire 24 qui fut définie comme un cortex dysgranulaire (pas de couche IV), ayant une couche V plus dense et une couche IIIc plus ténue que l'aire 23 (Vogt et al. 1987). Vogt et al. ont décrit une aire 24c comprise dans la berge ventrale du sillon cingulaire et se terminant à l'extrémité rostrale de ce sillon.

D'après ces auteurs l'aire 24c ne s'étendrait pas au-dessus du fond du sillon cingulaire. Cette correspondance entre la limite dorsale de l'aire 24c et la limite morphologique qu'est le fond du sillon cingulaire se retrouve dans l'étude de Barbas et Pandya (1987). Pour ces auteurs la berge dorsale du sillon appartiendrait aux aires prémotrices du gyrus frontal médian, i.e preSMA et SMA.

Cependant l'étude de Petrides et Pandya (1994) rapporte qu'à ce niveau rostrocaudal la berge dorsale du sillon appartiendrait à l'aire 32. Cette même région est définie comme cortex paralimbique par Preuss et Goldman-Rakic (1991), cortex possédant une architecture intermédiaire entre celle du cortex du gyrus cingulaire et celle du cortex précentral.

Les études plus récentes montrent toutefois qu'en avant du niveau rostro-caudal correspondant au genou du sillon arqué, l'aire 24c remonte dans la berge dorsale du sillon cingulaire (Dum et Strick 1991, Matelli et al. 1991, Carmichael et Price 1994) (Figure 3A). L'extension de 24c sur la berge dorsale est difficile à définir. Elle s'étend jusqu'à la moitié, aux deux tiers ou sur toute la berge dorsale du sillon selon les auteurs (Dum et Strick 1991, Matelli et al. 1991, Gabbott et Bacon 1996, Carmichael et Price 1994). En coloration de Nissl, l'aire 24c montre une couche granulaire naissante (Dum et Strick 1991), et quelques grosses cellules pyramidales dans les couches III et V (Dum et Strick 1991, Hof et Nimchinsky 1992).

L'équipe italienne décrit une aire transitionnelle entre 24c et, en arrière, 23c. Elle est nommée 24d et couvre, au niveau de la SMA, la berge ventrale et une grande partie de la berge dorsale du sillon cingulaire (Matelli et al. 1991, Zilles et al. 1995). De façon similaire Vogt définit une aire de transition, aire 24c', caudale à 24c (Vogt 1993) (Figure 3B). Une partie de cette aire est détectée par immunohistochimie et semble correspondre à une des aires cingulaires motrices (voir connectivité corticale) (Hof et Nimchinsky 1992).

-Aires 23c/6c. 23c est caudale à l'aire 24c et se positionne dans la berge ventrale du sillon cingulaire. La terminologie '23c' fut employée par Dum et Strick (1991) et par Vogt et al. (1987). En comparaison de l'aire 24c, 23c possède beaucoup de cellules granulaires dans la couche IV et une plus forte densité cellulaire dans la couche III (Dum et Strick 1991). Pour ces auteurs la berge dorsale du sillon cingulaire, au niveau de 23c, contient une subdivision de l'aire 6, l'aire 6c qui se trouve au niveau rostrocaudal de la SMA. D'après ces auteurs, 6c est transitionnelle entre l'aire 24c et l'aire 6 du mur médian. Elle ne possède pas de couche IV granulaire.

CARTES ETABLIES PAR MICROSTIMULATION

Les reconstructions des cartes somatotopiques établies par microstimulation par Woolsey et al. (1952) montraient une représentation du corps au niveau du cortex du sillon cingulaire, principalement dans sa berge dorsale. Cette représentation s'étendait caudo-rostralement de l'extrémité caudale du cortex frontal médian jusqu'à une région antérieure au niveau du genou du sillon arqué. Elle s'étendait sur les aires 6c et 24c (ou 24d et 24c selon Matelli et al. 1991). La partie rostrale comprenait une représentation de la face (incluant les yeux) et la partie caudale une représentation du membre inférieur.

Les microstimulations intracorticales de la berge dorsale du sillon cingulaire à des seuils inférieurs à 30 μ A (330 Hz, pulses 0,2ms) évoquent rarement des mouvements des membres antérieurs ou postérieurs (Macpherson et al. 1982). Les seuils sont supérieurs à ceux trouvés dans l'aire motrice primaire. En utilisant des intensités de stimulation supérieures à 30 μ A (35 à 65 μ A) des mouvements orofaciaux ou oculaires sont évoqués en avant du niveau du genou du sillon arqué (Mitz et Wise 1987, Mitz et Godshalk 1989, Godshalk et al. 1995). En arrière de cette zone des mouvements du membre supérieur, puis plus caudalement du membre postérieur et enfin de la queue au niveau de l'aire motrice primaire, sont évoqués, retraçant une somatotopie similaire à celle décrite par Woolsey et al. (1952). L'effet des microstimulations mis en parallèle avec les subdivisions corticales montrent, sur l'axe rostrocaudal, que l'aire 24c est difficilement microexcitable mais contient une représentation du bras, que l'aire 24d semble contenir une représentation orofaciale (facilement observable avec de faibles courants de stimulation (Luppino et al. 1991)) mais aussi plusieurs représentations du bras et de la jambe dans les berges dorsale et ventrale (Luppino et al. 1994), et que l'aire 23c est virtuellement inexcitable.

En résumé, une représentation de la face, et des membres supérieur et inférieur se retrouve dans le sillon en avant du genou du sillon arqué. En arrière on trouve des représentations des membres supérieur et inférieur.

Les stimulations du gyrus cingulaire antérieur au niveau des aires 24 et 25 provoquent des réactions viscéromotrices (modification de la pression sanguine, des fréquences cardiaque et respiratoire, et des

contractions musculaires du système digestif) (Smith 1945, Devinsky et al. 1995). Outre cette zone impliquée dans les fonctions viscéromotrices on trouve, au niveau des aires 32, 25 et 24 dans le gyrus cingulaire antérieur, une région dédiée aux vocalisations. Des stimulations de cette zone chez le singe évoquent ou arrêtent différents types de vocalisations (Devinsky et al. 1995).

2.1.2 Connectivité corticale

Les microstimulations intracorticales montrent donc l'existence de plusieurs aires motrices cingulaires rostrales et caudales sur les berges dorsale et ventrale du sillon cingulaire. De plus la connectivité avec les cortex préfrontal, limbique et postérieur renforcent la scission entre cingulaire antérieur et cingulaire postérieur.

CORTEX MOTEUR PRIMAIRE (M1)

Les aires frontales projetant directement sur M1 sont définies comme aires prémotrices (Dum et Strick 1991). Une partie du cortex du sillon cingulaire est connectée de façon réciproque avec M1. Les injections de traceurs rétrogrades dans les représentations de la face, du membre supérieur et du membre inférieur de M1 montrent, comme l'ont fait les microstimulations, une répartition des représentations dans le cortex du sillon cingulaire de la partie rostrale (pour la face, dans la berge ventrale de 24c et 23c rostrale) vers la partie caudale (pour le membre inférieur), avec au niveau intermédiaire les représentations du membre supérieur (Morecraft et Van Hoesen 1992, Morecraft et al. 1996). Le cortex du sillon cingulaire projette principalement sur l'aire M1 ipsilatérale. Les connexions contralatérales avec M1 ont été trouvées en très faible proportion à partir du cortex postérieur au niveau du genou du sillon arqué (Rouiller et al. 1994). Les zones cingulaires de projection sur M1 sont dénommées aires motrices cingulaires. Parmi elles les aires motrices cingulaires ventrale et dorsale (CMAv et CMA_d) se trouvent en arrière du genou du sillon arqué. La séparation de ces deux aires n'a pas été confirmée par d'autres auteurs qui utilisent plutôt l'appellation CMA_c (pour CMA caudale) (Nimchinski et al. 1996). En avant du genou du sillon arqué ou juste à ce niveau, se trouve l'aire motrice cingulaire rostrale (CMA_r) (Lu et al. 1994) (Figure 3A).

Dum et Strick incluent CMAv dans l'aire 23c et CMA_d dans l'aire 6c (Dum et Strick 1991). D'autres auteurs décrivent toutefois les représentations du bras de ces aires dans les subdivisions de 24d (Nimchinsky et al 1996). CMA_r est incluse dans la partie caudale de l'aire 24c (Hutchins et al. 1988, Dum et Strick 1991). Des trois zones cingulaires citées, CMA_r est celle dont

les connexions avec M1 sont les moins étendues et les moins denses. En avant de CMA_r, l'aire 24c contient principalement une représentation de la face. C'est aussi, nous le verrons plus loin, la partie qui entretient le plus de connexions avec le cortex préfrontal dorsolatéral. Notons ici la nomenclature utilisée par Morecraft et Van Hoesen (1998) qui désigne une aire cingulaire motrice antérieur: M3 (dans l'aire 24c ou 24c') et une aire cingulaire motrice postérieur: M4 (dans l'aire 23c). De façon générale ces auteurs excluent la berge supérieure du sillon cingulaire.

AUTRES CORTEX MOTEURS

Nous incluons ainsi la SMA, le cortex prémoteur latéral (PM) et toutes ses subdivisions, les cortex oculomoteurs (FEF proprement dit, et SEF), et la preSMA. Le cortex du sillon cingulaire entretient de fortes connexions avec les différentes régions corticales impliquées dans le contrôle moteur. Cette connectivité renforce l'hétérogénéité du cortex du sillon cingulaire.

La SMA (ou F3 selon Matelli et al. 1991) reçoit des projections en provenance de 24d et 23 principalement. Quelques projections ont leur origine dans 24c caudale. Ces projections suivent les représentations somatotopiques observées dans le sillon cingulaire (Luppino et al. 1993, Morecraft et Van Hoesen 1992). Les afférences sur M1 et SMA ont donc leurs origines dans les mêmes représentations somatotopiques cingulaires. Les projections du cortex du sillon cingulaire vers la SMA de l'hémisphère contralatéral sont assez denses (Rouiller et al. 1994).

La preSMA (ou F6 selon Luppino et al. 1993) reçoit des projections presque uniquement de l'aire 24c et surtout de la berge dorsale du sillon cingulaire (Luppino et al. 1993, McGuire et al. 1991a).

Le cortex prémoteur latéral (aire 6) dorsal et ventral reçoit des projections en provenance du sillon cingulaire (Pandya et Vignolo 1971, Barbas et Pandya 1987). La partie ventrale ayant des connexions uniquement avec 24c (Morecraft et Van Hoesen 1993). Il semble que les zones rostrales du cortex prémoteur reçoivent plutôt des afférences de la partie rostrale du sillon cingulaire.

Le FEF proprement dit (défini par microstimulation) n'a que peu ou pas de connexions avec le sillon cingulaire (Huerta et al. 1987, Stanton et al. 1993). Par contre le SEF est connecté réciproquement aux régions

rostrales et caudales du sillon cingulaire moteur (Huerta et Kaas 1990).

CORTEX PREFRONTAL LATERAL

Les connexions entre cortex préfrontal latéral et cortex du sillon cingulaire ont été mise en évidence par la technique de dégénérescence des terminaisons axonales. Des lésions de l'aire 8A et 46 postérieur, de l'aire 8 inférieure et 45, de l'aire 9 ou de l'aire 46 supérieure, montrent des projections sur l'aire 24c rostrale mais pas sur la partie caudale du sillon cingulaire (Pandya et Vignolo 1971, Pandya et al. 1971).

Les techniques de traçage montrent que 24c, en avant du genou du sillon arqué, projette sur les parties moyenne et caudale du sillon principal (aire 46), sur l'aire 8A, 8B, 12 (latérale) et 9 qui reçoit surtout du tiers antérieur de 24c (Barbas et Mesulam 1985, McGuire et al. 1991, Bates et Goldman-Rakic 1993, Lu et al. 1994). Les connexions avec le cortex préfrontal sont réciproques et sont assez denses (Selemon et Goldman-Rakic 1988, Morecraft et Van Hoesen 1993, Lu et al. 94) (Figure 4).

Les projections sur le cortex préfrontal latéral en provenance de la partie caudale du sillon cingulaire sont moins fréquentes. Toutefois des afférences de la berge ventrale de 23c ont été notées après injection de traceur rétrograde dans 8A, et dans le sillon principal (Bates et Goldman-Rakic 1993, Lu et al. 1994). Les injections larges de traceur rétrograde dans le sillon principal montrent que la berge ventrale du sillon cingulaire, en arrière du genou du sillon arqué, projettent aussi sur l'aire 46.

Des injections concomitantes dans la représentation de la main de M1 montrent que CMAr et CMAv projettent à la fois sur l'aire 46 et sur M1. CMA d n'a pas de projection sur l'aire 46 (Lu et al. 1994).

CORTEX LIMBIQUES

Le cortex du sillon cingulaire est inclus dans système limbique. Toutefois il y prend une place particulière en raison de ses rapports étroits aux fonctions prémotrices et motrices squelettiques. Morecraft et Van Hoesen ont rapporté une étude complète sur les connexions entre les régions motrices antérieure et postérieure du sillon cingulaire et les autres structures corticales limbiques (Morecraft et Van Hoesen 1998).

Les projections des cortex limbiques sur l'aire 24c proviennent du cortex rétrosplénial, du cortex orbitofrontal, du cortex insulaire, du pôle du lobe temporal, des cortex périrhinal et entorhinal, du parasubiculum et du cortex parahippocampique postérieur (Petrides et Pandya 1988, Carmichael

et Price 1995, Barbas 1993, Morecraft et Van Hoesen 1998). La berge dorsale de 24c projette sur le cortex insulaire latéral. Il faut toutefois noter que les connexions avec le cortex frontal orbital sont faibles et ne concernent souvent que la berge ventrale du sillon cingulaire.

Les projections en provenance du cortex entorhinal, du pôle temporal et du parasubiculum sont absentes en ce qui concerne l'aire 23c. Les autres connexions limbiques sont soit plus faibles soit d'origines différentes.

En résumé, les cortex plutôt agrulaires ou dysgranulaires du lobe limbique (cortex cingulaire antérieur, orbitofrontal postérieur, insula antérieure par exemple) projettent préférentiellement ou exclusivement sur 24c. Les cortex limbiques plus granulaires (i.e. cortex cingulaire postérieur, cortex orbitofrontal antérieur) projettent sur 23c (Morecraft et Van Hoesen 1998) (Figure 4).

Une place particulière doit être donnée aux connexions dites intracingulaires, entre cortex du sillon et cortex du gyrus cingulaire. Malgré l'apparente scission entre cingulaire antérieur et cingulaire postérieur ces deux régions sont interconnectées. 24c reçoit des afférences du gyrus cingulaire antérieur (aires 24a-b, 32 et 25) et du gyrus cingulaire postérieur (aires 23 a-b, 31 et cortex rétrosplénial). En retour les projections de 24c sur les aires 24a-b sont importantes (Pandya et al. 1981, Van Hoesen et al. 1993, Carmichael et Price 1995). 24c projette aussi sur les aires 25 et 23a-b. Par contre l'aire 23c n'a pas de connexions avec le gyrus cingulaire antérieur.

CORTEX POSTERIEURS

Les connexions entre cortex pariétal et cortex cingulaire impliquent surtout le gyrus cingulaire postérieur. Toutefois des injections dans 7m (pariétal médian) et 7b (partie rostrale du lobule pariétal postérieur) ont montré des interconnexions avec les régions caudales (23c) du sillon cingulaire, et de façon moins importante avec les régions rostrales (principalement pour 7b) (Petrides et Pandya 1984, Cavada et Goldman-Rakic 1989a,b, Selemon et Goldman-Rakic 1988). Des connexions entre le lobule pariétal inférieur et la partie rostrale du sillon cingulaire ont aussi été notées (Petrides et Pandya 1984). La densité des connexions observées montre en résumé que le cortex pariétal est principalement connecté au cortex cingulaire postérieur.

Des injections de traceur rétrograde dans le cortex cingulaire (comprenant gyrus et sulcus) ont montré que l'aire 25 reçoit des projections des aires temporales supérieures, que l'aire 24 reçoit du pôle du lobe temporal, que l'aire 23 reçoit de la partie caudale du cortex temporal supérieur, et que les aires 23, 30 et 29 reçoivent des projections de l'aire TPO placée à l'intérieur du sillon temporal supérieur (Van Hoesen et al. 1993).

2.1.3 Connectivité sous-corticale

MOELLE EPINIÈRE

Les projections cortico-spinales sont loin d'avoir leur origine uniquement dans l'aire motrice primaire. Comme exemple, Dum et Strick (1991) montrent que seulement 37% de la surface du cortex frontal projetant sur les segments cervicaux de la moelle appartiennent à M1. Le reste de la surface correspond à la SMA (19%), le cortex prémoteur latéral (17%) et le cortex du sillon cingulaire (27%). La densité de marquage montre en outre qu'en ce qui concerne le sillon cingulaire, CMAAd et CMAV sont les plus concernées (15 % et 7%), CMAr ne donnant naissance qu'à une faible partie des projections sur la moelle (1%) (Dum et Strick 1991).

Les injections de traceur rétrograde dans les secteurs C2, C4-T2 ou L5-S2 induisent un marquage des neurones du sillon cingulaire en plusieurs subdivisions montrant ainsi l'organisation somatotopique de ce cortex (Hutchins et al. 1988, Dum et Strick 1991, He et al. 1995, Luppino et al. 1994). Les représentations des membres supérieur (Figure 3A) et inférieur sont là encore retrouvées au niveau de CMAr (24c) et CMAAd et CMAV (23c/6c, ou 24d). Les représentations du membre supérieur différencient parties distale et proximale, suggérant une somatotopie assez fine dans ces aires (He et al. 1995). Notons aussi l'existence de projections sur les noyaux faciaux du pons en provenance de la représentation orofaciale de l'aire 24c (Morecraft et al. 1996).

Les terminaisons sur la moelle épinière en provenance de CMAV et CMAAd sont par maints aspects similaires à celles en provenance de M1. Certaines se font notamment sur la lame IX de la corne ventrale et font donc probablement contact avec les motoneurones spinaux (Dum et Strick 1996).

STRIATUM

Les afférences corticales du striatum sont organisées selon un axe médiolatéral, le cortex pariétal postérieur projetant sur la partie dorsolatérale, le cortex préfrontal dorsolatéral sur

la partie centrale, et le cortex limbique (incluant le cortex cingulaire antérieur) sur la partie médiane du striatum (Selemon et Goldman-Rakic 1985). Les connexions cingulo-striatal sont organisées selon un axe cingulaire rostrocaudal et un axe striatal dorsoventral. Le striatum ventromédian reçoit principalement des afférences du gyrus cingulaire antérieur (25, 32, 24a-b) et quelques afférences du sillon cingulaire (24c, 24c'). La partie rostrale du cortex cingulaire projette aussi largement sur le noyau accumbens (Kunishio et Haber 1994). Les régions caudale et dorsale somatomotrices du striatum reçoivent principalement des aires 24c et 24c', beaucoup moins du gyrus cingulaire postérieur (23 a,b), et pas du tout du gyrus cingulaire antérieur. La partie rostrale du sillon cingulaire projette sur les secteurs dorsal et médian de la tête du noyau caudé (Arikuni et Kubota 1986, Yeterian et Pandya 1994). Ces connexions mettent en correspondance les représentations de la face et des membres inférieur et supérieur présentes dans le sillon cingulaire et dans le striatum (Kunishio et Haber 1994).

En résumé le secteur dorsolatéral sensorimoteur du striatum reçoit principalement des secteurs moteurs du sillon cingulaire, alors que le secteur ventral reçoit des régions plus proprement limbiques du cingulaire (25,32, 24a-b). Toutefois les aires 24c et 24c' du sillon cingulaire projettent à la fois sur les régions somatomotrices et sur les régions limbiques du striatum.

THALAMUS

La partie rostrale du sillon cingulaire projette sur le noyau médiadorsal (MD) et reçoit des afférences principalement de MD et du noyau ventral antérieur (VA) (Arikuni et al. 1983, Vogt et al. 1987, Giguere et Goldman-Rakic 1988, Siwek et Pandya 1991, Yeterian et Pandya 1994). Toutefois la région la plus rostrale de 24c reçoit aussi quelques afférences du pulvinar médian (Romanski et al. 1997). Des projections en provenance des noyaux médian et intralaminaire du thalamus suggèrent l'implication spécifique d'une partie du cortex cingulaire antérieur dans le système de la douleur.

Le cortex cingulaire postérieur est connecté à la partie dorsale du pulvinar médian et au noyau médian antérieur (AM) (Yeterian et Pandya 1988).

AMYGDALE

L'amygdale projette sur les zones antérieures du gyrus et du sillon cingulaire, incluant la zone de représentation de la face de 24c, mais pas sur le cingulaire postérieur (Porrino et al. 1981, Van Hoesen et al. 1993). Le cingulaire antérieur dans son ensemble fait donc partie du territoire de projection sélectif de l'amygdale comprenant le cortex préfrontal médian (incluant l'aire 9 et ses régions dorsolatérale et médiane) et orbital (Porrino et al. 1981) et quelques projections sur les aires 6, 8 et 46 (Amaral et Price 1984, Barbas et De Olmos 1990).

AFFERENCES MONOAMINERGIQUES

Au sein de l'aire 24 les couches I et VI contiennent la plus grande densité de fibres sérotoninergiques (5HT) en provenance du noyau du raphé dorsal et médian. Mais, contrairement au cas du rongeur, ces afférences se retrouvent presque sur toute les couches du cortex cingulaire du primate (Crino et al. 1993).

Les projections noradrénergiques (NA) en provenance du locus coeruleus s'étendent sur la plupart des régions corticales. Toutefois on retrouve chez le rat une très forte concentration de ces afférences dans le cortex cingulaire postérieur alors qu'elle est beaucoup plus faible au niveau du cortex cingulaire antérieur (Crino et al. 1993). Chez le singe la densité d'afférences NA sur le cortex cingulaire antérieur est plus forte que chez le rat. Chez l'Homme ces afférences sont également réparties sur les aires 24 et 23. Elles se retrouvent sur toutes les couches corticales.

Les afférences dopaminergiques (DA) sont moins fortes que les afférences NA et 5HT. Les afférences en provenance de l'aire tegmentale ventrale chez le singe et l'Homme sont plus denses pour l'aire 24 que pour l'aire 23. Les récepteurs localisés dans le cortex cingulaire sont principalement des types D1 et D3. Le type D2 est beaucoup moins présent.

Les couches V et VI de l'aire 24 sont à l'origine des projections des neurones pyramidaux vers les structures impliquées dans le contrôle moteur. Les afférences 5HT, NA et DA sont denses sur ces neurones pyramidaux. Les afférences DA ont une distribution spécifique des primates au niveau de l'aire 24c et 24c' et pourraient jouer un rôle dans les hautes fonctions motrices de ces espèces (Crino et al. 1993). Les afférences 5HT et NA semblent avoir un rôle prédominant dans la vigilance et les comportements d'orientation vers des stimuli nouveaux.

AUTRES NOYAUX SOUS-CORTICAUX

-Claustrum: Les projections du claustrum sur le cortex cingulaire sont organisées topographiquement. Les aires 25 et 24 reçoivent des afférences en provenance de la partie antéroventrale du claustrum. Le cingulaire postérieur reçoit de la partie ventrale du claustrum sur toute l'étendue antéropostérieure. Les connexions sont réciproques. Par cette voie claustro-cingulaire le cortex cingulaire semble pouvoir recevoir des informations auditives et visuelles (Van Hoesen et al. 1993).

-Noyau rouge: Le cortex du sillon cingulaire est unique parmi les cortex limbiques puisqu'il est le seul projetant sur le noyau rouge. Les aires 24c' et 23c particulièrement ont ces projections en parallèle avec M1 et la SMA (Van Hoesen et al. 1993).

-Noyaux du pont: Les traçages rétrogrades montrent que le cortex cingulaire est une source importante de projections sur les noyaux du pont. Ceci inclut les aires 24 et 23 et toutes leurs subdivisions (Glickstein et al. 1985, Van Hoesen et al. 1993).

-Noyaux vestibulaires: Ils possèdent des afférences en provenance des régions postérieures du sillon cingulaire (23c/6c) mais pas des régions antérieures.

-Substance grise périacqueducale: Les aires 24 et 25 du gyrus cingulaire, au niveau desquelles on retrouve une région liée aux vocalisations, projettent sur la substance grise périacqueducale qui projette sur les neurones moteurs du larynx.

2.1.4 Synthèse des propriétés anatomiques chez le singe

Le cortex cingulaire a été subdivisé en une partie antérieure et une partie postérieure qui bien que fortement interconnectées suggèrent l'existence de deux réseaux de structures et de deux systèmes fonctionnels différents (Baleyrier et Mauguière 1980). A l'intérieur du cortex cingulaire, le cortex du sillon (aires 24c, 24c' et/ou 23c/6c) s'individualise notamment par ses rapports étroits avec les structures corticales et sous-corticales prémotrices et motrices. La nomenclature utilisée par Dum et Strick (1991) est fonctionnelle et désigne une zone rostrale CMAr et une zone caudale CMAv/CMAAd ayant notamment des rapports distincts avec les cortex limbiques, préfrontaux, prémoteurs et pariétaux. Toutefois les correspondances entre les différentes nomenclatures restent encore floues, ainsi que certaines des spécificités anatomiques de chaque zone.

Le cortex cingulaire antérieur est constitué d'une régions apparemment liée aux affects (gyrus cingulaire antérieur) et d'une région somatomotrice (dans le sillon). La région antérieure du sillon (24c) semble prendre une place d'intermédiaire entre les systèmes limbique et préfrontal et le système moteur. L'aire 24c, connectée aux aires 24a-b du gyrus cingulaire, peut avoir accès ou peut influencer les fonctions du système autonome. Ces constatations sont lourdes d'implications fonctionnelles. En effet, le système limbique, longtemps associé au contrôle des fonctions autonomes, serait aussi impliqué par l'intermédiaire du cortex du sillon cingulaire dans les fonctions prémotrices et motrices. (Morecraft et Van Hoesen 1998).

Baleyrier et Mauguière (1980) ont proposé une hypothèse fonctionnelle de la scission antéropostérieure du cortex cingulaire, le système antérieur participant aux fonctions attentionnelles et mnésiques en intégrant réactions autonomes et réactions émotionnelles pour l'organisation du comportement. Le système postérieur, impliqué aussi dans les fonctions attentionnelles et mnésiques, participerait plutôt à l'intégration des informations sensorielles. Ce schéma a été repris et développé par la suite. Le système antérieur est qualifié d'« exécutif » et le système postérieur d'« évaluatif » (Vogt et al. 1992). Ces hypothèses fonctionnelles furent érigées à partir des données anatomiques, mais aussi à partir de nombreuses données fonctionnelles chez l'animal et l'Homme. Ces données seront revues dans les chapitres suivant.

2.2 Neuroanatomie comparée

2.2.1 Rat

Chez le rat le cortex cingulaire correspond au cortex de la surface médiane de l'hémisphère, et s'étend sur l'axe rostrocaudal du milieu du corps calleux jusqu'au pôle frontal. Le cortex cingulaire peut être subdivisé en deux systèmes parallèles dorsal et ventral. Sur le système dorsal projettent le noyau médiodorsal (MD) du thalamus, par lequel transitent des informations venant du colliculus supérieur et du globus pallidus. Le système ventral reçoit des afférences de la partie médiane de MD et du noyau thalamique paraventriculaire.

Le système dorsal reçoit des informations sensorielles alors que le système ventral reçoit des informations viscérales (Neafsey et al. 1993). Le système dorsal projette

principalement sur les structures du tronc cérébral liées au contrôle des mouvements oculaires et de la tête.

Toutefois les aires présentes à l'intérieur du sillon cingulaire du primate ne semblent pas exister chez le rat, et sembleraient même être spécifiques des primates (Vogt 1993).

2.2.2 Homme

CYTOARCHITECTURE

Chez l'Homme la face interne de l'hémisphère est marqué par un sillon cingulaire continu dans 80% des cas (Paus et al. 1996). Il est le plus souvent accompagné dans sa partie antérieure d'un sillon paracingulaire situé dorsalement. La présence de ce sillon paracingulaire est plus fréquente sur l'hémisphère gauche. La distribution des aires cytoarchitectoniques est influencée par la conformation des sillons. Toutefois on distingue un cortex cingulaire antérieur agrulaire, ayant une couche V dense, composé des aires 24a-b dans le gyrus et de l'aire 24c dans le sillon cingulaire. L'aire 32 est située rostralement et dorsalement aux subdivisions de l'aire 24. Des subdivisions 32', 24a',b' et c' ont aussi été définies. Le cortex cingulaire postérieur est granulaire (Vogt et al. 1995).

Au dessus du cortex cingulaire les aires prémotrices ont été définies et mises en parallèle avec les subdivisions trouvées chez le singe. Les subdivisions de l'aire 6 médiane (6c et 6r) correspondent à la SMA et preSMA décrite chez le singe. La limite entre ces aires correspond comme chez le singe au niveau de la commissure antérieure (limite dénommée CAV) (Baleydier et al. 1997). A l'intérieur du sillon cingulaire et un peu en avant du niveau de la preSMA, se trouve l'aire 24c qui semble s'apparenter à l'aire 24c trouvée chez le macaque (Zilles et al. 1995) (Figure 5).

STIMULATIONS

Les stimulations du cortex cingulaire chez l'Homme ont été pratiquées dans les cas de cingulectomie ou de troubles psychiatriques. Les stimulations du cortex cingulaire antérieur induisent un large spectre de réponses ou d'altérations comportementales incluant réponses du système autonome (diminution ou augmentation la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, et de la fréquence cardiaque, sensation de nausée, vomissements, salivation), de rares arrêts de la parole, des réponses émotionnelles (peur, plaisir) et des réponses automatiques complexes (Devinsky et al. 1995). Les automatismes déclenchés peuvent correspondre à des mouvements de pédalage, des frottements sur le visage, des claquements de lèvres, etc. Certaines sensations de besoin de fuite ont été notées après stimulation de l'aire 24'.

Les similitudes de localisation et de nature du cortex cingulaire chez l'Homme et le singe sont basées sur des données anatomiques. Nous

verrons par la suite que de fortes similitudes fonctionnelles peuvent être mises à jour.

3. Neuropsychologie

Les lésions du lobe frontal induisent un syndrome dysexécutif touchant les fonctions à la base des comportements les plus complexes comme la planification de séquences et la résolution de problème. Le rôle du cortex cingulaire dans les processus exécutifs est longtemps resté mystérieux. On notera la remarque de Damasio (1994):

«... I would like to propose that there is a particular region in the human brain where the systems concern with emotion/feeling, attention and working memory interact so intimately that they constitute the source for the energy for both external action (movement) and internal action (thought, animation, reasoning). This fountainhead region is the anterior cingulate cortex, another piece of the limbic puzzle. » (p. 71)

La situation du cortex cingulaire ne permet pas d'opérer facilement, chez l'animal, des lésions spécifiques par les techniques d'ablation ou d'aspiration. La plupart des expérimentations rapportées concernent des lésions larges du gyrus cingulaire incluant une partie du sillon (souvent la berge ventrale), ou des lésions du gyrus frontal médian incluant la berge dorsale du sillon cingulaire. De même les atteintes du cortex cingulaire chez l'Homme sont peu sélectives. Néanmoins les travaux expérimentaux et cliniques rapportent des données importantes sur la fonction du cortex cingulaire.

3.1 Lésions chez le singe

FONCTIONS AUTONOMES ET EMOTIONS

Les lésions larges du gyrus cingulaire antérieur induisent des troubles assez diffus du comportement. Ces troubles peuvent toucher la capacité des singes à exprimer des émotions lors de rapports sociaux avec d'autres singes ou avec des expérimentateurs (Dum et Strick 1993). La perte de la peur de l'Homme a été rapportée par certains auteurs mais pas toujours confirmée par d'autres (Glees et al. 1950, Pribram et Fulton 1954). Les troubles comportementaux relèvent de la passivité, de l'hyperactivité ou de l'hypokinésie. Quelques cas de stéréotypies comportementales ont été

rapportés, ainsi qu'une sur-utilisation de la bouche (hyperoralité) pour attraper de la nourriture sans présence apparente de troubles moteurs des membres supérieurs (Glees et al. 1950, mais voir Meunier et al. 1997). Les déficits sont souvent transitoires. Toutefois la taille des lésions et les conditions expérimentales n'ont pas toujours permis d'établir des conclusions claires.

Plusieurs méthodes permettent de traiter expérimentalement les déficits émotionnels (Aggleton et Passingham 1981, 1982): par des tests de préférences alimentaires, de discrimination aliment/non-aliment, de frustration, d'approche et d'évitement d'expérimentateurs inconnus ou d'objets aversifs (singe empaillé, masque, plumeau), d'acquisition et d'extinction de comportements appris pour obtenir de la nourriture. Utilisant certaines de ces conditions expérimentales il a été montré que des lésions visant le gyrus cingulaire (aires 24, 25, 32, excluant la berge dorsale du sillon) n'induisent pas de déficit concernant les discriminations et préférences alimentaires (Stern et Passingham 1996). Par contre, on note une forte réaction à la frustration traduite principalement par une hyperactivité et des comportements assez violents (Pribram et Fulton 1954, Stern et Passingham 1996). Le cortex cingulaire antérieur semble donc impliqué dans les réactions émotionnelles, toutefois son rôle semble assez spécifique (notamment aux situations de stress) et diffère en cela du rôle majeur de l'amygdale.

Comme l'avaient suggéré les microstimulations du gyrus antérieur, certaines lésions peuvent provoquer des troubles de la vocalisation. Les lésions du gyrus cingulaire incluant les aires 24 et 25 induisent une forte réduction de la production de cris d'appel libres et spontanés dans une situation où l'animal est isolé de toute stimulation externe (MacLean et Newman 1988). Les troubles sont donc associés à la production volontaire de vocalisations (Jürgens et Pratt 1979). Ils sont classés dans le registre émotionnel puisque chez le macaque les vocalisations ont un rôle social très important permettant la communication d'états émotionnels.

MOUVEMENTS VOLONTAIRES

Les lésions larges du gyrus cingulaire (aires 24, 25, 32, excluant la berge dorsale du sillon) induisent une désorganisation du comportement (Stern et Passingham 1994). Ceci fut mis en évidence en utilisant une tâche dans laquelle l'animal doit retirer de 4 boîtes (1,2,3, et 4) fermées une récompense alimentaire. Les 4 réponses doivent être faite séquentiellement. Les

animaux normaux ouvrent généralement les boîtes de façon séquentielle et ordonnée (1,2,3, puis 4). Par contre après lésions cingulaires ou lésions du noyau accumbens (élément du striatum ventral) la stratégie d'ouverture (1,2,3,4) est perdue. Les retours à des boîtes déjà ouvertes sont beaucoup plus fréquents (e.g. 2,3,2,1). Par contre les persévérations sont rarement observées (e.g. 1,1,1,3). Ces animaux furent aussi testés dans leur capacité à ramasser et stocker de la nourriture (dans les bajoues). Les lésions cingulaires n'induisent dans ce cas aucun déficit. Ce comportement est aussi de nature séquentielle, mais il est typique de l'espèce c'est à dire naturel et non appris dans les conditions expérimentales.

Thaler et al. (1995) ont comparé l'effet de lésions bilatérales du cortex du gyrus frontal médian (lésions dites MPC pour *medial premotor cortex* et incluant SMA, preSMA et berge dorsale du sillon cingulaire, en laissant toutefois intact le fond du sillon à certains niveaux) et l'effet de lésions du gyrus cingulaire antérieur (aires 24, 25 et 32) pour différentes tâches motrices. Les deux types de lésions induisent un déficit pour la production d'un mouvement spontané non dirigé vers une cible, alors que les animaux sont capables de faire un mouvement similaire pour prendre un aliment. Par contre, si un signal sonore est délivré pour signifier à l'animal quand il doit faire le mouvement, le déficit disparaît. Ces lésions n'induisent pas plus de déficit dans une tâche où l'animal doit juger d'un intervalle de temps avant de déclencher un mouvement. Plusieurs tâches utilisant des séquences simples de deux mouvements montrent que les lésions MPC n'ont pas d'effet si les mouvements sont dirigés par des stimuli visuels, mais provoquent des troubles lorsque la décision d'exécuter ces mouvements n'est pas liée à un stimulus externe (Chen et al. 1995). De même les animaux avec lésions MPC peuvent exécuter une tâche d'alternance entre deux réponses comportementales si cette alternance est explicitée par un stimulus externe. Par contre ils ne peuvent adapter leur comportement en l'absence de ce signal. L'effet inverse est observé pour des lésions du cortex prémoteur latéral. Ces travaux ont amené les auteurs à supposer une spécialisation du cortex prémoteur médian (le cortex du sillon cingulaire est inclus dans cette définition) dans la production de mouvements autogénérés en l'absence de directive ou d'instruction venant de l'environnement. La production de mouvements séquentiels ou la

prise en compte de paramètres temporels pour déclencher le comportement ne semblent pas être déterminantes.

Plus récemment l'injection de muscimol (molécule agoniste des récepteurs GABA) a été utilisée pour induire des perturbations sélectives et réversibles du cortex du sillon cingulaire (Shima et Tanji 1998). La tâche utilisée fut la suivante: l'animal devait volontairement tourner ou pousser une poignée pour obtenir une récompense. Toutefois, pour une période donnée, seul un des deux mouvements aboutissait à l'obtention de la récompense. Après un certain nombre de répétitions du bon mouvement la quantité de récompense était réduite progressivement et l'animal pouvait alors choisir l'autre mouvement qui apportait alors le gain maximum. Généralement, les animaux alternaient leur réponse après une à trois réductions de récompense. Avant de réaliser les lésions réversibles, les auteurs ont effectué une étude électrophysiologique montrant que les activités de la partie rostrale du sillon cingulaire reflétaient la prise de décision de l'alternance après réduction de la récompense (voir paragraphe 4. Neurophysiologie). Des injections bilatérales de 3 à 4 µl de muscimol (en concentration supérieure ou égale à 5 µg/µl) dans la représentation du bras de CMAR ont induit des altérations du comportement d'alternance. Les effets, visibles 10 à 15 min après injections, se traduisaient par un manque d'adaptation en réponse à la réduction de récompense ou par des alternances anticipées. Aucun effet ne fut observé après injections dans la représentation du membre inférieur de CMAR ou dans la représentation du bras de CMAc. De plus si l'alternance était instruite par un signal sonore aucun déficit n'était observé. Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle particulier de CMAR par rapport à CMAc dans la sélection de mouvements volontaires, et particulièrement lorsque ceux-ci sont basés sur la quantité (et donc peut être la qualité) de la récompense. Cette étude suggère un rôle de CMAR dans le contrôle des mouvements autogénérés par le biais d'informations limbiques. Ceci est tout à fait en accord avec les données neuroanatomiques. De plus l'alternance entre essais successifs pourrait impliquer les relations entre cingulaire et cortex préfrontal dont le rôle dans les processus de mémoire à court terme est fondamental (voir C et D).

MEMOIRE

Les lésions du cortex cingulaire (dans sa quasi totalité) n'induisent pas de forts déficits dans une tâche d'alternance spatiale (DA: *Delayed Alternation*) si elle a été apprise avant l'opération

(Pribram et al. 1962). Par contre l'apprentissage post-lésionnel de cette même tâche est perturbé.

Des lésions larges dites ventromédianes (incluant cortex frontal orbital, cortex du gyrus cingulaire antérieur et les deux berges de la partie rostrale du sillon cingulaire) induisent chez le macaque des déficits dans les tâches différées à indices (objets) non appariés (DNMS), alors que des lésions du cortex préfrontal dorsolatéral n'induisent que de très faibles déficits (Bachevalier et Mishkin 1986) [DNMS: *delayed non matching to sample*: on présente à l'animal un objet ou une liste d'objets (*sample*), puis, après un délai de mémorisation variable, des paires d'objets constituées d'un des précédents objets et d'un nouvel objet lui sont présentées. L'animal doit choisir le nouvel objet pour être récompensé]. Ce déficit semble être de nature mnésique puisqu'il est dépendant du délai de rétention entre présentation et choix. D'ailleurs, face à une tâche simple de discrimination d'objets, ces mêmes animaux ne présentent aucun problème. D'autre part un déficit est visible dans une tâche à réponse différée spatiale pour des délais supérieurs à 1 sec, suggérant une atteinte mnésique générale.

Afin de dissocier les troubles liés aux lésions orbitales et ceux liés aux lésions cingulaires antérieures, Meunier et al. (1997) ont testé dans des tâches de mémoire spatiale et visuelle deux groupes d'animaux. Les lésions cingulaires incluant gyrus et sillon provoquent plusieurs troubles: 1) pour atteindre le critère de performance les animaux ont besoin d'autant d'essais après la lésion qu'avant (lors de l'apprentissage de la tâche) indiquant qu'ils doivent réacquérir le principe de la tâche, 2) aucune influence du délai de mémorisation n'est observée; toutefois, alors que des présentations de listes de 3 objets n'induisent aucun déficit, des présentations de 5 objets induisent une forte baisse de performance. 3) Un déficit dans la tâche à réponse différée spatiale (DRt: *Delayed Response task*) suit les lésions cingulaires en comparaison des lésions orbitales, bien qu'il soit moindre que dans le cas de lésions ventromédianes suggérant une additivité des effets de lésions combinées cingulaires et orbitales.

Les effets faibles des lésions cingulaires dans ces tâches mnésiques posent quelques problèmes d'interprétations (Pribram et Fulton 1954, Murray et al. 1989, Meunier et al. 1997). Le rôle du cortex cingulaire antérieur n'apparaît que dans certaines situations. Ceci peut être dû à l'utilisation par l'animal de stratégies

particulières qui impliquent des processus dépendant alors de l'intégrité du cortex cingulaire antérieur. Une fois de plus l'étendue des lésions prévient toute interprétation concernant la fonction des différentes régions du cortex cingulaire antérieur.

3.2 Neuropsychologie chez l'Homme

3.2.1 Lésions

Les lésions spontanées et sélectives du cortex cingulaire antérieur sont assez rares. Elles découlent en général d'infarctus de l'artère cérébrale antérieure, d'une rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure ou de tumeurs. Ces lésions sont en général accompagnées d'atteintes des cortex ou structures adjacents (cortex orbital, aires motrices supplémentaires, striatum).

DOULEUR

Certains patients présentant des troubles chroniques de la douleur furent traités avec succès par cingulectomie. Ces patients rapportèrent, après l'opération, qu'ils ressentaient la douleur mais n'y attachaient aucune réaction émotionnelle. Le cortex cingulaire semble donc intervenir dans l'association entre sensations de douleurs et réponses comportementales ou émotionnelles. Toutefois c'est surtout avec les techniques d'imagerie fonctionnelle que les mécanismes ont pu être plus précisément décrits.

CONTROLE VISCEROMOTEUR - EMOTIONS

Plusieurs troubles émotionnels font suite aux lésions du cortex cingulaire causées par des tumeurs ou accidents vasculaires : apathie, placidité, dépression, désinhibition, anxiété, agressivité, comportements obsessionnels, ou boulimie. Dans certains cas l'indifférence émotionnelle peut être dramatique (Degos et al. 1993). Par contre, la cingulectomie peut traiter efficacement les patients atteints de certains troubles psychiatriques.

Les atteintes larges du cortex frontal ventral et du cortex cingulaire antérieur provoquent des troubles importants dans la vie sociale des patients. A. Damasio et ses collègues ont montré la sélectivité des troubles aux comportements socio-émotionnels alors que les capacités intellectuelles sont relativement épargnées. Les réponses du système nerveux autonome (conductance dermique notamment) sont absentes en présence d'images fortes en contenu émotionnel (mutilations, nus, ..) bien que leur compréhension intellectuelle soit intacte (Damasio et al. 1990). Les atteintes de l'organisation de comportements

sociaux ou émotionnels ont été mesurées par l'utilisation d'un jeu d'argent (*gambling task*) (Bechara et al. 1994). Au début du test une certaine quantité d'argent est donnée au sujet placé devant quatre tas de cartes (A, B, C et D). Le jeu consiste à gagner le plus d'argent possible. Le sujet est informé qu'une longue série de tirages est nécessaire. Le sujet reçoit une certaine quantité d'argent après chaque tirage. Toutefois pour certaines cartes le sujet reçoit une quantité d'argent mais doit aussi payer une pénalité. Les tas A et B rapportent 100 unités alors que les tas C et D en rapportent 50. Par contre les tas A et B comportent plus de pénalités aboutissant finalement à un moindre gain que les tas C et D. Les lésions ventromédianes (VM) (cortex frontaux polaire, orbital, et médian le plus antérieur) induisent un déficit dans cette tâche (Bechara et al. 1998). En effet les sujets choisissent en majorité des cartes venant des mauvais tas (i.e. A et B). Il faut noter que les sujets ayant des lésions incluant le cortex frontal dorsolatéral et une grande partie du cortex cingulaire antérieur (partie plus postérieure que chez les patients VM) n'ont que de très faibles déficits dans cette tâche. Les troubles des sujets VM ne se traduisent pas clairement par des persévérations, ni par une inhabilité à changer un choix après une mauvaise réponse, ni à un déficit de mémoire à court terme. Par contre ils ont une nette tendance à orienter leurs choix vers les tas qui amènent immédiatement la plus grande récompense. Les sujets normaux présentent une tendance à choisir les bons tas avant même d'avoir conscience de cette stratégie. De plus, pendant cette période, une réponse électrodermale est enregistrée avant un choix dirigé vers les tas les plus risqués. Cette stratégie inconsciente et la réponse électrodermale associée sont absentes chez les patients VM (Bechara et al. 1997). Ces déficits sont attribués à une atteinte des processus de prise de décision lorsqu'ils impliquent des réactions sociales ou émotionnelles.

NEGLIGENCE

Des symptômes assimilés à une hémignégligence motrice ont été décrits dans plusieurs cas de lésions impliquant cortex cingulaire antérieur et cortex moteur supplémentaire (SMA). On décrit une hypokinésie contra-lésionnelle qui s'améliore lorsque l'on place l'extrémité du membre dans l'hémichamp ipsilatéral (Verfaellie et Heilman

1987). Les cas de lésions combinées de la SMA et du cortex cingulaire antérieur montrent aussi l'existence d'une négligence sensorielle controlatérale (Devinsky et Luciano 1993). Toutefois les cas de troubles attentionnels sévères correspondent le plus souvent à des lésions cingulaires étendues à des régions corticales ou sous-corticales adjacentes comme le cortex frontal dorsolatéral.

MOUVEMENTS VOLONTAIRES

Les lésions du gyrus cingulaire antérieur peuvent provoquer des troubles comportementaux tels que des persévérations et des comportements d'utilisation, qui ont été décrits comme spécifiques des lésions frontales dorsolatérales ou orbitales (Degos et al. 1993).

Gaymard et al. (1998) ont décrit les cas de deux patients atteints de lésions du cortex cingulaire antérieur droit. Les lésions, provoquées par un infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale antérieure, étaient réduites aux zones les plus postérieures des aires 24 et 32, le territoire commun aux deux lésions se trouvant juste en avant du niveau de la commissure antérieure. Plusieurs protocoles furent utilisés afin d'évaluer les déficits oculomoteurs. Les déficits suggèrent l'atteinte d'une région cingulaire oculomotrice. Son existence était déjà évoquée par les données neuroanatomiques chez le singe et les données fonctionnelles chez l'Homme (voir Paus et al. 1993). Les déficits observés pour la latence et le gain des saccades ainsi que les erreurs dans une tâche de mémorisation de séquences suggèrent un rôle de cette zone oculomotrice dans l'engagement ou la préparation de saccades volontaires. Le rôle de cette région dans des tâches mnésiques ne se situerait pas au niveau de la mémoire spatiale elle-même, mais dans le maintien de l'activation d'un réseau de structures impliquées dans la mémorisation à court terme et dans le contrôle oculomoteur (cortex préfrontal, SEF, FEF...). En conséquence, Gaymard et al. (1998) proposent l'existence d'un champ oculomoteur cingulaire (CEF: *cingulate eye field*) fondamentalement impliqué dans le contrôle oculomoteur volontaire.

- **Mutisme akynétique.** Plusieurs cas ont été décrits après rupture de l'artère communicante antérieure. Le mutisme akynétique se traduit par une réduction dramatique de l'activité motrice et verbale volontaire bien que les patients semblent conscients et qu'ils puissent répondre brièvement à des stimuli ou à des questions. Parfois accompagnés d'incontinence urinaire ou d'insensibilité à la douleur, ces symptômes caractérisent des lésions centrées sur les gyri cingulaires (surtout l'aire 24) mais souvent

étendues aux aires prémotrices médianes et au cortex frontal polaire (Devinsky et Luciano 1993). Le mutisme akynétique est d'ailleurs plus sévère dans les cas de lésions cingulaires associées aux lésions des aires motrices supplémentaires. Un cas de mutisme transitoire célèbre a été rapporté par Damasio et Van Hoesen (1983). La patiente n'avait aucun langage spontané mais pouvait répéter les paroles des expérimentateurs. Un mois plus tard, son déficit étant largement réduit, elle déclarait qu'elle ne parlait pas simplement parce qu'elle n'avait rien à dire. L'« esprit vide », elle n'avait aucune volonté pour répondre aux questions.

- **Le syndrome de Gilles de la Tourette.**

C'est un désordre chronique souvent développé entre 2 et 15 ans, et caractérisé par des tics moteurs et vocaux. La majorité des patients sont aussi atteints de troubles obsessionnels et compulsifs. L'intégration des pensées, motivations et émotions aux mouvements semble critique dans ce syndrome. Les tics correspondent souvent à la verbalisation incontrôlable de pensées (e.g. en présence d'une personne obèse le patient énonce de vive voix: « grosse grosse femme ! » (Devinsky et al. 1995)). Ces tics sont involontaires bien sûr, et ne peuvent être contrôlés qu'au prix d'efforts intenses. L'origine biologique de ce syndrome fut confirmée notamment par les facteurs héréditaires et une sensibilité des symptômes aux modifications pharmacologiques de l'activité dopaminergique et noradrénergique. Plusieurs structures ont été associées à ce syndrome dont l'hypothalamus, le striatum et le cortex cingulaire (Devinsky et Luciano 1993). Les arguments appuyant une implication du cortex cingulaire viennent d'une part de la neuroanatomie du primate non-humain (zone de vocalisation dans le cingulaire, afférences dopaminergiques sur le cortex cingulaire) et d'autre part de l'effet bénéfique des cingulectomies sur les névroses obsessionnelles.

3.2.2 Epilepsies cingulaires

Les épilepsies cingulaires apportent des données quant au rôle de cette structure dans le contrôle moteur. Les symptômes sont en général dépendant de l'âge des patients, les jeunes enfants ne manifestant que de faibles atonies alors que les adultes présentent des troubles complexes (vocalisations, automatismes). On note les symptômes suivant (Devinsky et al. 1995):

- troubles autonomes: sensations abdominales, pâleur, tachycardie, peur, apnée, miction forcée.
- troubles de l'attention et de la conscience, qui se traduisent par des arrêts de l'activité motrice et verbale, avec toutefois un contact persistant avec l'environnement: le sujet peut répondre par automatismes à des stimuli. Dans certains cas le sujet reste conscient bien que des troubles moteurs bilatéraux soient présents.
- automatismes: Ces automatismes peuvent impliquer des mouvements de la bouche, de la face, des mouvements orientés (gestes pour se coiffer), des mouvements du tronc, ou des réponses vocales (rires, cris, onomatopées, courtes phrases ('mon dieu')).
- Entre les crises on note souvent un comportement psychotique avec des pointes d'agressivité fréquentes et des troubles obsessionnels.

Les cingulectomies sont en général très efficaces en ce qui concerne l'occurrence des crises épileptiques mais aussi en ce qui concerne les troubles comportementaux.

3.2.3 Désordres psychiatriques

Plusieurs cas d'ablations chirurgicales des aires 32 et/ou 24 furent rapportés dans les années 50 dans le cadre de traitements de troubles psychiatriques ou de douleurs chroniques (voir plus haut). Ces traitements concernaient généralement des patients atteints de dépression, anxiété ou de troubles obsessionnels compulsifs (TOC: *OCD*). Des lésions bilatérales de l'aire 24 entraînaient une nette amélioration, surtout dans les cas d'anxiété et de TOC. Les chirurgiens rapportèrent qu'en général il y avait « peu » de changement de la personnalité des patients après la lésion. Des troubles subtils furent observés comme la perte d'activités sportives ou d'intérêts dans les loisirs (Devinsky et al. 1995). Les cingulectomies aboutissent parfois à une légère augmentation du Q.I. en grande partie en raison d'une atténuation de l'anxiété, des pensées obsessionnelles et de la dépression présentes avant l'opération.

- **Schizophrénie.** Un réseau de structures comprenant les cortex préfrontal dorsolatéral et pariétal, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur semble fortement impliqué dans la schizophrénie (Benes 1993). Les symptômes de cette maladie s'accroissent en général pendant les dix premières années de sa mise en place. On note deux types de symptômes dits positifs et négatifs qui évoluent différemment. Les symptômes négatifs deviennent prédominants avec le temps et

pourraient avoir une origine comportementale (i.e. causés par les troubles initiaux). D'un point de vue général les symptômes correspondent à une modification des traits caractéristiques de la personnalité. L'expérience émotionnelle, la motivation, l'attention sélective, les comportements sociaux et les processus de pensée rationnelle sont au centre des déficits. Les patients montrent de façon caractéristique un faciès inexpressif et une inhabilité à produire les réponses émotionnelles appropriées à certains stimuli. Ils sont souvent négligés, sans initiative, sans envie, sans motivation, ce qui les rapproche du mutisme akynétique. Les patients perdent aussi la continuité, ou la structure, de leurs pensées, la logique des associations d'idées, ce qui se traduit par des discours incohérents (Benes 1993). Des troubles moteurs sont aussi observés et correspondent principalement à des stéréotypies, à des persévérations ou, comme chez les patients atteints de la maladie de Huntington, à un déficit dans l'initialisation de mouvements non instruits par un stimulus externe (Crider 1991, Downing et al. 1998). Un autre symptôme positif très étudié correspond à des hallucinations auditives (voix parlant à propos de ou directement au patient) et au sentiment que des forces étrangères dirigent le comportement (Frith 1998). Plusieurs approches théoriques, s'appuyant spécialement sur les symptômes positifs, ont tenté de définir quels étaient les processus cognitifs atteints dans la schizophrénie. On notera principalement ici l'hypothèse de C.D. Frith (1987) qui propose un déficit de contrôle sur les actions volontaires (contrôle est pris ici dans le sens de surveillance; traduction de *monitoring*) et celle de Gray et al. (1991) qui de façon similaire attribue une partie des symptômes à un déficit du contrôle des programmes moteurs. Les hallucinations auditives, et la sensation d'une manipulation de son propre comportement, correspondraient à un trouble de l'attribution à soi des pensées et des actes volontaires.

L'étude anatomique post-mortem de patients schizophréniques révèle une diminution de densité de neurones au niveau de l'aire 24 ainsi que du cortex préfrontal et du cortex moteur. On montre une augmentation de l'affinité des récepteurs GABA-A des cellules pyramidales, une réduction du nombre d'interneurones et des neurones glutamatergiques (Benes 1993). Une hyperactivité dopaminergique semble également impliquée. Une forte activité des afférences dopaminergiques (afférences méso-

corticales de l'aire tegmentale ventrale) sur les interneurons GABAergiques provoquerait une exagération des anomalies trouvées au sein du cortex cingulaire. L'effet d'antagonistes dopaminergiques correspondrait à l'élimination de cette exagération (Benes 1993).

5HT et NA semblent jouer un rôle central dans la dépression (Van Praag 1978). En effet les patients atteints de dépression montrent une réduction du taux de métabolites de 5HT dans le LCR et les urines, et sont sensibles à des drogues bloquant sélectivement le recaptage de 5HT ou de NA (fluoxetine et desipramine respectivement). Le cortex cingulaire est impliqué dans la dépression (voir 4.2.2 Imagerie et troubles psychiatriques) et ses afférences 5HT et NA pourraient donc contribuer à la genèse de ce trouble psychiatrique.

Le rôle du cortex cingulaire antérieur dans différents troubles psychiatriques a été clairement montré par les techniques d'imagerie cérébrale (voir 4.2.2 Imagerie et troubles psychiatriques). Qu'un même réseau de structures (notamment cortex préfrontal, cingulaire et entorhinal) soit associé à plusieurs troubles psychiatriques comme la schizophrénie et la dépression est un fait important dans la compréhension des mécanismes de ces troubles. On peut dès lors associer des troubles comportementaux particuliers (affect, attention, motivation, comportements sociaux, cognition) à une atteinte directe de ces structures ou à une altération éventuelle des systèmes modulateurs monoaminergiques projetant sur ces structures.

4. Neurophysiologie

4.1 Neurophysiologie chez l'animal

Les études neurophysiologiques du cortex cingulaire antérieur, qu'elles incluent microstimulations ou enregistrements unitaires, sont actuellement peu nombreuses. Ceci est en partie due à la situation anatomique, à la faible sensibilité aux microstimulations, et à la difficulté de définir des tâches comportementales spécifiques pour l'étude des activités unitaires cingulaires. Les études relatant les effets des microstimulations sont rapportées dans la description anatomique puisqu'elles ont principalement permis de décrire l'organisation somatotopique du sillon cingulaire. Les études au 2DG (2-déoxyglucose) (Picard et Strick 1997) et en électrophysiologie unitaire (Shima et al. 1991, Cadoret et Smith 1995) ont décrit une région rostrale assimilable à CMAr et une région caudale (CMAc) divisible en CMAv et CMAc.

MEMOIRE

Parmi les premiers à réaliser des enregistrements dans le cortex préfrontal de singes en comportement, Fuster (1973) rapporta que les activités unitaires dans le cortex préfrontal dorsolatéral (sillon principal - aire 46) et le cortex du sillon cingulaire au même niveau rostral, présentaient des décharges toniques lors d'une tâche à réponse différée spatiale (DRt). Les décharges décrites ne dépendaient pas de la position des cibles ou de la direction des mouvements effectués dans la tâche. Cette absence de codage spatial n'est en fait pas absolu. Il fut montré plus tard que le rôle du cortex préfrontal dorsolatéral est fortement lié aux aspects spatiaux du comportement (voir C. Cortex frontal oculomoteur). Par ailleurs, Niki et Watanabe (1976) montrèrent que 43% des cellules enregistrées dans le cortex antérieur du sillon cingulaire présentaient des activités codant les paramètres spatiaux de tâches à réponses différées. Plusieurs types d'activités furent observés, la majorité étant liée au délai de mémorisation ou à la période de réponse. Les activités modifiées pendant le délai de mémorisation étaient liées soit au stimulus à mémoriser, soit à la réponse en préparation. Ces propriétés sont proches de celles observées dans le cortex préfrontal dorsolatéral.

L'utilisation de marquage au 2DG a permis de montrer des activations de CMAc, de SMA et preSMA spécifiques d'une tâche de mémorisation de séquence (l'animal devait toucher 3 cibles suivant l'ordre dans lequel les cibles avaient été présentées) (Picard et Strick 1997). L'activation de CMAc est plus forte lorsque les séquences sont mémorisées que lorsqu'elles sont guidées directement par des instructions visuelles. Par contre aucune activation spécifique de cette tâche ne fut trouvée dans CMAr. CMAr et CMAv, pourtant impliquées dans le contrôle de la motricité volontaire et connectées avec le cortex préfrontal dorsolatéral, ne semblent pas participer à des tâches telles que celle utilisée par Picard et Strick. Toutefois il est difficile de conclure ici si l'activation spécifique de CMAc est due à l'aspect séquentiel ou mnésique de la tâche ou à d'autres paramètres.

MOUVEMENTS VOLONTAIRES

Les études centrées sur le mouvement volontaire utilisent généralement une tâche motrice simple qui nécessite de la part de l'animal soit de faire une réponse lorsqu'un

stimulus est présenté (mouvement visuellement instruit par exemple), soit d'agir à volonté sans utilisation de signaux venant de l'environnement (mouvement autogénéré). Pour les mouvements autogénérés, la prise de décision et le déclenchement du mouvement sont déterminés par des signaux internes. Les tâches dites de « timing » peuvent aussi être utilisées bien qu'elles mettent en jeu l'évaluation du temps (dans ces tâches l'animal a appris à effectuer une réponse motrice à l'issue d'un délai d'attente précis sans qu'aucun signal externe ne lui indique la fin de ce délai).

Cadore et Smith ont mis en évidence au niveau de CMAv une population de cellules ayant des champs récepteurs sensoriels des doigts, de la paume de la main, et du poignet (Cadoret et Smith 1995, 1997). Ces champs étaient en majorité proprioceptifs plutôt que tactiles, et les cellules enregistrées lors d'une tâche de préhension montraient des décharges liées à la cinétique des forces de préhension mais pas à leurs intensités. Cette région semble impliquée dans l'initiation et l'arrêt de la préhension, et particulièrement dans le relai de feedbacks musculaires pendant la préhension, plutôt que dans le maintien tonique de la force de préhension.

L'enregistrement de potentiels de champs dans les cortex prémoteur, moteur et somatosensoriels montre l'existence d'un potentiel spécifique de la production de mouvements autogénérés (Gamba et Sasaki 1984). Ce potentiel n'est pas observé dans le gyrus cingulaire antérieur. Des signaux liés aux mouvements autogénérés furent observés dans le cortex antérieur du sillon cingulaire par Niki et Watanabe lors d'une tâche de timing. Lors de cette tâche, la majorité des activités unitaires cingulaires sont liées temporellement aux réponses motrices (Niki et Watanabe 1979). Des activités anticipatoires sont souvent observées. Elles présentent une intensité croissante jusqu'à la réponse motrice ou prennent la forme d'activités toniques allant de l'instruction de début du délai d'attente jusqu'à la réponse motrice. Dans cette tâche le cortex antérieur du sillon cingulaire présente les mêmes types d'activités liées aux réponses motrices que le cortex du sillon principal (i.e., anticipation, activités pré- ou post-mouvement).

Shima et al. (1991) ont montré que deux régions du sillon présentent des activités liées à des mouvements simples du bras, soit autogénérés, soit en réponse à des stimuli visuels, tactiles ou auditifs. Ces deux régions correspondent aux aires CMAr et CMAc de Dum et Strick (1993). Aucune activité de ce type ne fut retrouvée dans le cortex du gyrus cingulaire. Les activités anticipatoires longues (>500ms) furent

observées principalement dans CMAr (en avant du genou du sillon arqué) comprenant des neurones de la berge dorsale et ventrale du sillon cingulaire. La proportion de neurones répondant préférentiellement ou uniquement pour les mouvements autogénérés était plus grande dans CMAr que dans la CMAc (la différence est faible mais significative (Shima et al. 1991)). Des activités courtes furent rencontrées dans les deux zones. La plupart de ces activités ne présentait pas de relation temporelle spécifique avec l'apparition du stimulus ou avec le départ du mouvement (Figure 6A).

A la suite de leur première étude Shima et Tanji ont développé une tâche comportementale impliquant une adaptation des réponses à des modifications de la récompense (voir 3.1 - mouvements volontaires) (Shima et Tanji 1998). Leurs enregistrements montrent que bien que CMAr et CMAc contiennent toutes deux des neurones liés à la préparation du mouvement, CMAr contient de façon caractéristique des neurones liés à la détection d'une modification de la récompense et à la sélection du mouvement d'adaptation (Figure 6B). Les activités sont en majorité spécifiques du mouvement sélectionné. De plus si on délivre à l'animal un signal auditif qui lui indique la nécessité de changer la réponse motrice la majorité de ces mêmes neurones ne présentent aucune réponse. Ce type d'activité fut très rarement trouvé au niveau de CMAc.

L'ensemble de ces résultats montrent donc une implication particulière du cortex antérieur du sillon cingulaire dans les mouvements autogénérés. De plus les données de Shima et Tanji pourraient indiquer un rôle tout particulier de ce cortex lorsque le mouvement est sélectionné sur la base de la récompense ou, peut être, plus généralement en réponse à un signal interne limbique (voir aussi Akkal 1998).

VOCALISATIONS

L'aire cingulaire liée aux vocalisations est située dans le gyrus cingulaire antérieur en avant de l'aire 24. Toutefois des enregistrements unitaires effectués plus caudalement dans le cortex médian, en avant du niveau du genou du sillon arqué et autour du sillon cingulaire, ont permis de mettre en évidence des activités liées à différent comportement faciaux et vocaux (West et Larson 1995). Ces activités n'étaient pas fortement liées aux caractéristiques propres des mouvements. Les auteurs ont suggéré que

l'aire cingulaire rostrale de vocalisation projetant sur la substance grise périaqueducule produirait une décharge corollaire sur l'aire caudale. Cette copie d'efférences pourrait informer le système moteur de la production future de vocalisations à des fins de contrôle d'activités simultanées ou à des fins d'apprentissage.

APPRENTISSAGE, RECOMPENSE ET ERREUR

Dans la tâche de timing les enregistrements montrent que le cortex antérieur du sillon cingulaire contient beaucoup de cellules dont l'activité est liée à la récompense ou aux erreurs (Niki et Watanabe 1979, Niki 1981). La plupart des réponses neuronales à la récompense n'apparaissent que lorsque celle-ci est délivrée à la suite d'une réponse comportementale. Les activités liées aux erreurs furent aussi observées dans le cas où la récompense était omise après une réponse correcte. Ces activités semblent donc spécifiques des situations expérimentales où les conséquences d'un comportement appris sont anticipées par l'animal. Le rôle de renforcement des activités liées à la récompense est fortement suggéré par ces études. Le rôle des signaux d'erreurs est moins clair, mais pourrait être fondamental dans l'apprentissage et l'adaptation du comportement.

L'apprentissage de nouvelles tâches expérimentales comprend plusieurs phases (Brooks 1986). L'apprentissage d'une tâche motrice dans laquelle le déplacement d'un levier doit amener un curseur visuel sur une cible visuelle nécessite tout d'abord d'apprendre ce qu'il faut

faire (i.e. utiliser le levier, déplacer le curseur,...), puis comment le faire pour obtenir une récompense (i.e., amener le curseur sur la cible). La deuxième phase apparaît de façon abrupte et coïncide avec l'apparition de potentiels de champ spécifiques dans le cortex cingulaire antérieur. Dans les travaux revus par Brooks, les réponses du cortex cingulaire apparaissent après les comportements inappropriés mais uniquement au début de cette deuxième phase où l'animal acquiert une certaine habileté (*skill*) dans la tâche. Ce sont des potentiels d'erreur. Ils n'apparaissent que lorsque les mouvements sont liés à la tâche. Les mouvements sont alors programmés et continus. Les potentiels d'erreur prennent la forme de pics positifs dont le maximum d'amplitude apparaît à 200 ou 250ms. Ils sont donc plus précoces que les signaux endogènes habituellement décrits (P300). La latence des potentiels d'erreur rappelle les potentiels post-mouvements décrits pour les mouvements autogénérés qui pourraient être liés aux réafférences signalant qu'un mouvement a été exécuté. Ces signaux cingulaires d'erreur s'observent dès le début de la seconde phase d'apprentissage lorsque 45% des réponses comportementales sont appropriées, jusqu'au stade où la performance atteint 60 à 70%. Cette période correspond aussi à la mise en jeu des mécanismes cortico-cérébelleux et cortico-striataux impliqués dans l'apprentissage.

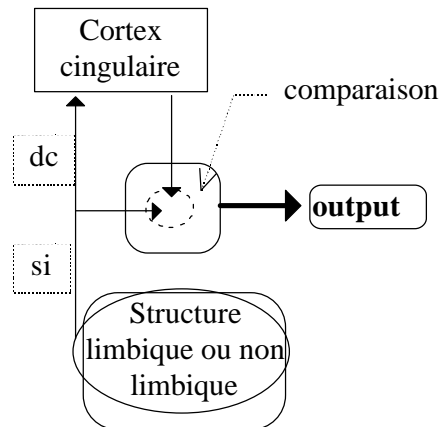


Figure 7. Modèle du comparateur limbique.
La décharge corollaire (dc) traitée par le cortex cingulaire est ensuite comparée au signal initial (si) au sein de la structure cible (d'après Brooks 1986).

A partir de ces données comportementales et électrophysiologiques Brooks a élaboré l'hypothèse du 'comparateur limbique'. Cette hypothèse décrit

un modèle d'interaction nécessaire à l'apprentissage entre système limbique et système sensorimoteur (Figure 7). Dans ce

modèle une influence limbique sur des structures sensorimotrices résulterait de la comparaison, au sein de centres de convergence, de signaux limbiques ou non limbiques et d'informations corollaires traitées par le cortex cingulaire. Brooks propose l'exemple de l'acquisition de l'habileté motrice pour laquelle le cortex moteur primaire serait le lieu de comparaison entre un signal limbique venant du cortex cingulaire prémoteur et d'un signal venant des autres cortex prémoteurs. Un comparateur limbique pourrait aussi naître au niveau des cortex prémoteurs médians (dénommés SMA par Brooks) qui reçoivent à la fois du cortex cingulaire antérieur et de l'amygdale (le signal limbique ascendant aurait pour origine l'amygdale et l'information corollaire serait envoyée au cortex cingulaire). La genèse et le rôle du signal d'erreur produit par le cortex cingulaire ne sont toutefois pas très clairs dans ce modèle.

Les mécanismes d'apprentissage dépendants du système limbique ont été abordés en profondeur par Gabriel et ses collaborateurs. Le modèle animal utilisé est ici le lapin, étudié lors d'un apprentissage de discrimination d'évitements (*discriminative avoidance learning*). Dans cette situation l'animal doit apprendre l'association entre un stimulus auditif positif (CS+) et un choc électrique qu'il peut éviter en produisant une réponse comportementale (CR). L'animal apprend aussi à ignorer un autre stimulus sans signification (CS-). Des enregistrements électrophysiologiques et des lésions ont permis de mettre en évidence les rôles essentiels du cortex cingulaire et du thalamus limbique dans la mise en place et le maintien de l'association entre CS+ et CR. Une distinction apparaît entre un circuit antérieur (comprenant cortex cingulaire antérieur et noyau thalamique MD) impliqué dans la détection et la mémorisation à court terme de nouvelles stimulations et contingences, et un circuit postérieur (cortex cingulaire postérieur et noyau thalamique AV) participant au maintien à plus long terme des situations répétitives rencontrées lors de

l'apprentissage (Gabriel 1993, Freeman et al. 1996). Le modèle théorique du réseau neuronal impliqué dans cet apprentissage propose que la réponse motrice apprise est amorcée en présence du contexte expérimental via un circuit limbique et striatal (Gabriel 1993) (Figure 8). La principale modification cérébrale découlant de l'apprentissage serait la mise en place d'une commande corticale cingulaire (notée 'C' dans la figure) contingente du CS+. Cette commande, matérialisée par les activités cingulaires prémotrices, déclencherait au niveau du striatum, du cortex moteur, ou du colliculus supérieur, une réponse motrice déjà amorcée. Elle serait responsable de la coordination de la sortie motrice avec les événements clés de la situation (ici CS+ et choc électrique) et serait déclenchée par un pic d'activation venant des noyaux thalamiques. Cette activation est topographique et spécifique de l'association créée au cours de l'apprentissage.

Les données et le modèle décrits par Gabriel apportent une base solide pour l'étude du rôle du cortex cingulaire dans l'apprentissage. Chez le primate, les connexions du cortex du sillon cingulaire antérieur avec le système moteur ainsi qu'avec les structures limbiques et le cortex préfrontal suggèrent un rôle important de cette structure dans les processus à court terme, éventuellement de mémoire de travail, et participant à l'adaptation rapide du comportement.

Il est donc possible d'envisager, chez le primate, un rôle particulier du cortex du sillon cingulaire dans la production de signaux de commande similaires à ceux décrit par Gabriel. L'homologie des structures entre les deux espèces (lapin et macaque) reste toutefois à préciser.

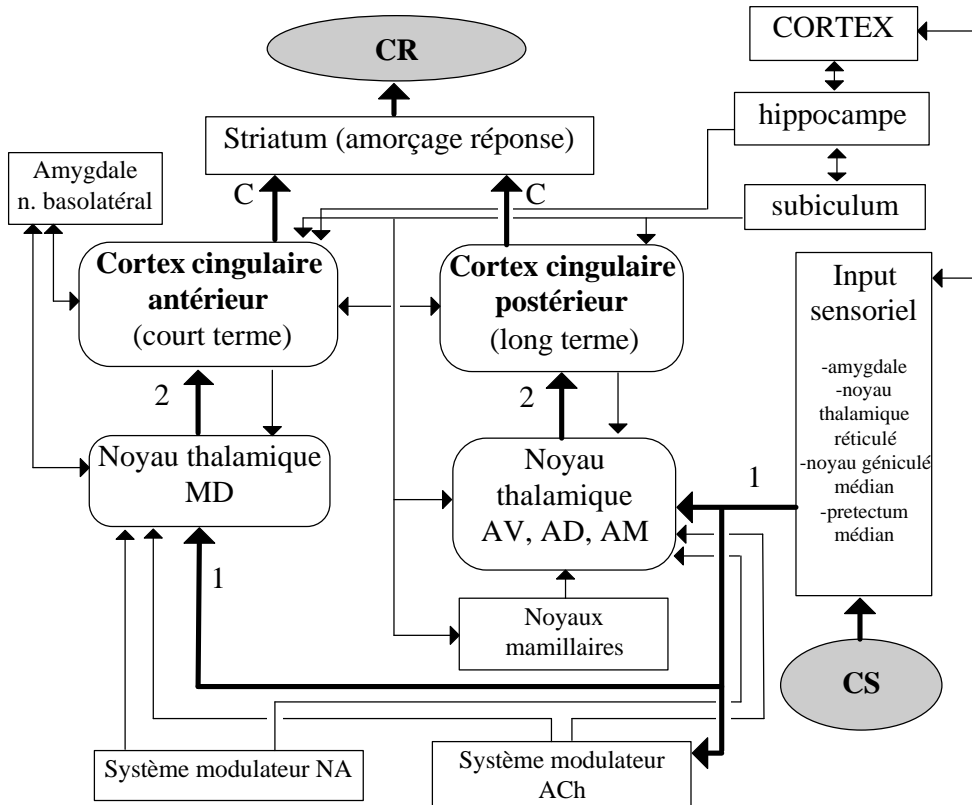


Figure 8. Extrait du modèle neuronal impliqué dans l'apprentissage de discrimination d'évitement. Les lignes épaisses décrivent les flux d'information majeurs impliqués dans la sélection de la réponse conditionnée (CR). Les lignes fines indiquent les influences modulatrices impliquées dans la mise en place des activités développées par l'apprentissage. L'activité induite par le stimulus (CS) entre dans le système par des voies sensorielles et progresse jusqu'aux noyaux thalamiques par les connexions notées '1'. Le cortex cingulaire antérieur, le noyau MD et le noyau basolatéral de l'amygdale forment le système de mémoire à court terme. Les différentes connexions modulatrices en provenance de l'hippocampe, du système cholinergique, des cortex cingulaires et des noyaux mamillaires entraînent des excitations apprentissage-dépendantes au sein des noyaux thalamiques antérieurs. Le pic de ces activations induit une excitation des cortex cingulaires via les voies '2'. Le codage assuré par ces excitations est topographique et permet le rappel de la réponse appropriée. Le rappel, induit chez l'animal conditionné par le CS+, est relayé au striatum par les commandes prémotrices cingulaires 'C' qui déclenchent le comportement conditionné. D'après Gabriel 1993.

4.2 Etudes fonctionnelles chez l'Homme

4.2.1 Etudes expérimentales

L'apport de la neuroimagerie chez l'Homme (TEP et IRMf) pour la neuroanatomie fonctionnelle du cortex cingulaire est énorme. La masse considérable d'informations est due au fait que ces méthodes permettent d'enregistrer une activité cérébrale au niveau de l'ensemble du système nerveux central, et qu'il est donc possible d'obtenir des données sur une structure particulière à partir d'études non orientées spécifiquement sur la fonction de cette structure.

Deux observations fondamentales ont été faites concernant le cortex cingulaire antérieur (ACC) localisé le long du sillon cingulaire. Tout d'abord cette structure est impliquée dans une quantité considérable d'activités mentales et motrices. Ensuite, différentes subdivisions ont pu être mises en évidence, rejoignant ainsi les données anatomiques obtenues chez les primates humains et non-humains.

DOULEUR - EMOTION

Pour évoquer des activations cérébrales liées à la douleur, les stimulations caloriques ou les stimulations nerveuses transcutanées ont été utilisées. Ces stimulations sont suivies d'activations (augmentation du débit sanguin) de l'ACC (Rainville et al. 1997, Davis et al. 1997, Derbyshire et al. 1998). Ces activations sont parfois spécifiques et dissociées de celles évoquées par des tâches attentionnelles (Davis et al. 1997, Derbyshire et al. 1998). De plus l'intensité de l'activation cingulaire semble être dépendante de la qualité émotionnelle de la douleur telle qu'elle est ressentie par le sujet (Rainville et al. 1997). L'activation de l'ACC est aussi corrélée aux expériences émotionnelles induites par des films ou par un rappel de souvenirs (Lane et al. 1998). Toutefois des activations de l'ACC sont observées dans d'autres situations non chargées émotionnellement ce qui suggère un rôle dans des processus cognitifs de haut niveau non spécifiques des émotions.

FONCTIONS EXECUTIVES: ATTENTION, MEMOIRE, PLANIFICATION OU CONTROLE DE L'ACTIVITE

Une grande variété de tâches dites cognitives impliquent l'ACC. On citera les tâches dites de mémoire de travail et de planification (Partiot et al. 1995, 1996, D'Esposito et al. 1995, Baker et al. 1996a-b, McIntosh et al. 1996, Owen et al. 1996a, Owen et al. 1998, Petit et al. 1998), les tâches attentionnelles (Pardo et al. 1990, Bench et al. 1993, George et al. 1994), d'imagerie motrice (Stephan et al. 1995, Decety et al. 1994),

d'apprentissage (Paus et al. 1993, Jenkins et al. 1994, Schlaug et al. 1994, Berns et al. 1997, Juepner et al. 1997a-b, Grafton et al. 1995, 1998), de fluence motrice ou verbale (Deiber et al. 1991, Frith et al. 1991, Phelps et al. 1997, Blakemore et al. 1998), ou les tâches de raisonnement (Osherson et al. 1998, Goel et al. 1998).

- **Planification et Mémoire de travail.**

L'activation de l'ACC (aires 32 et 24) a été observée lors de l'exécution de tâches complexes comme le test de la Tour de Londres ou le *Wisconsin Card Sorting Test*, ou lors de tâches simples de mémoire de travail comme les tâches à réponse différée. La mémoire de travail est habituellement décrite comme un processus permettant le maintien et l'organisation en temps réel d'informations nécessaires au comportement (voir D). Elle inclurait un système dit 'exécutif central' permettant notamment la gestion de plusieurs tâches concurrentes. Chez la plupart des sujets effectuant une double tâche on peut mettre en évidence une activation à la fois du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral (aires 9/46) (D'Esposito et al. 1995). Dans les tâches à réponse différée l'accroissement du délai induit une forte activité dans le cortex préfrontal dorsolatéral et dans le cortex cingulaire antérieur. Ces résultats suggèrent une base neuronale du système exécutif central (McIntosh et al. 1996). De plus une analyse fine par IRMf de la localisation de l'activité cingulaire liée au délai de mémorisation montre que seule une zone antérieure à CAV, et adjacente à la preSMA, est impliquée (Petit et al. 1998). Cette zone est par ailleurs dissociée d'une zone cingulaire plus postérieure, adjacente à la SMA et impliquée dans l'activité motrice (CMA).

- **Attention .**

Le traitement sémantique de mots induit une activation de l'ACC. De plus cette activation augmente lorsque le nombre de cibles (mots) augmente. Le test de Stroop induit aussi une activation de l'ACC. Ce test consiste à nommer rapidement la couleur d'imprimerie de mots correspondant à des noms de couleur. Ce test comprend deux conditions, l'une congruente (e.g. « ROUGE » écrit avec des caractères de couleur rouge) et l'autre non congruente ou condition d'interférence (e.g. « ROUGE » écrit avec des caractères de couleur bleue). Lors de la condition non congruente, en comparaison de la condition congruente, une activation de l'ACC est observée (Pardo et al. 1990, George et al. 1994, Bench et al. 1993). Ces résultats ont permis à certains auteurs de proposer un

rôle de ACC dans un « système attentionnel antérieur » (Posner et Petersen 1990, Posner et al. 1988). Dans ce système ACC interviendrait dans la sélection ou le contrôle des réponses comportementales. Ceci est bien illustré par les travaux de Juepner et al. (1997a-b) qui montrent qu'à la différence de l'exécution automatique d'une séquence de mouvements apprise, l'exécution de la même séquence en préparant attentivement chaque mouvement induit une forte activation de l'ACC.

- Sélection et contrôle des réponses - Apprentissage .

Les activations de l'ACC sont observées dans les situations particulières où la sélection de mouvements est libre. C'est le cas des tâches de fluence ou d'apprentissage par essai-erreur. Les tâches de fluence, verbale ou motrice, induisent à la fois l'activation du cortex préfrontal latéral et de l'ACC (Deiber et al. 1991, Frith et al. 1991, Phelps et al. 1997, Blakemore et al. 1998). Ainsi, énoncer librement l'utilisation d'un mot familier (verbe) venant d'une nouvelle liste de mots est une condition pendant laquelle l'ACC et le cortex préfrontal latéral sont fortement activés. Si cette liste est utilisée jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement apprise, les activations de ces structures disparaissent alors que les réponses comportementales produites sont identiques (Raichle et al. 1994). Si une nouvelle liste de mots est utilisée, les activations de l'ACC et du cortex préfrontal latéral réapparaissent.

l'ACC est aussi impliqué dans l'apprentissage de séquences de mouvements notamment lorsque l'apprentissage se fait par essai-erreur et donc qu'une attention particulière est portée sur chaque choix et ses conséquences (Jenkins et al. 1994, Juepner et al. 1997a-b). A l'inverse, lors de l'apprentissage implicite de séquences, testé notamment par les tâches de Temps de Réaction Sériels (SRT), aucune activation de l'ACC n'est observée. Elle n'apparaît que si les sujets deviennent conscients de la présence d'une séquence (Grafton et al. 1995). Une activation de la partie la plus antérieure de l'ACC est aussi retrouvée si l'on introduit une perturbation dans la structure de la séquence même si cette perturbation n'est pas perçue consciemment (Berns et al. 1997). Une activation de la partie rostrale de l'ACC et d'une région plus caudale (située au niveau de CAV et assimilée à CMA) est observée lorsque l'apprentissage SRT est couplé à une tâche attentionnelle. Dans ce cas les sujets ne sont pas conscients de la présence d'une séquence. L'activation caudale est particulière car sensible au transfert du schéma séquentiel d'un effecteur à un autre (e.g. des doigts au bras) (Grafton et al. 1998). Cette région caudale pourrait

donc intervenir dans la représentation d'une forme abstraite des séquences motrices.

Les études d'apprentissage par essai-erreur montre que l'activation de ACC n'est pas uniquement due à l'attention ou à la libre sélection des mouvements. D'autres études menées chez l'Homme montrent, à l'aide de la technique des potentiels évoqués, un signal en provenance de ACC lorsque les sujets détectent qu'ils ont commis une erreur soit dans l'exécution de leur réponse soit dans la sélection de leur réponse (Dehaene et al. 1994).

SYNTHESES DES ETUDES FONCTIONNELLES

- Hétérogénéité du cortex cingulaire .

Les méta-analyses effectuées sur un grand nombre d'études montrent que ACC est activé de façon préférentielle lorsque les sujets effectuent des tâches difficiles (en terme de charge en mémoire de travail, ou de nombre de composantes cognitives impliquées). L'effet de la difficulté se retrouve principalement sur les régions correspondant aux aires 24c et 32. L'effet est moindre pour 24a et 24b et quasi inexistant pour les aires 25 et 12 (Paus et al. 1998). La partie antérieure de ACC a été qualifiée de région exécutive par opposition au cingulaire postérieur qualifié de région évaluative (Vogt et al. 1992). L'uniformité retrouvée dans toutes les observations sur ACC est, en effet, que cette région est impliquée dans divers processus de contrôle d'effecteurs, qu'ils soient squelettiques, viscéraux ou hormonaux. En ce qui concerne la motricité squelettique deux zones ont été définies : RCZ et CCZ (pour *Rostral Cingulate Zone* et *Caudal Cingulate Zone*) situées au niveau des aires 24 et 32 (Picard et Strick 1996) (Figure 9). CCZ est activée dans les tâches motrices simples, alors que RCZ est activée pour des tâches complexes. Une telle division fonctionnelle peut être faite entre SMA et preSMA. La plus grande part des activations cingulaires liées à la douleur ont été observées au niveau de CCZ (i.e. en arrière de CAV) (Picard et Strick 1996). CCZ est aussi activée lors de mouvements simples comme l'utilisation répétitive d'un manipulandum. La question de l'importance relative de la nature des stimulations somatosensorielles ou de l'aspect moteur des tâches utilisées pour l'activation de CCZ n'est encore pas résolue. Il semblerait par contre que CCZ ne contienne pas de représentation de la face. RCZ est, d'un point de vue général, activée lors de tâches complexes comme l'apprentissage de

séquences ou lors de tâches attentionnelles (e.g. Stroop voir plus haut). Elle contiendrait deux sous-régions, RCZa et RCZp, observées par Paus et al. (1993) lors de tâches oculomotrices, manuelles et verbales. Ces subdivisions contiendraient chacune une représentation de la face et une représentation du membre supérieur. L'implication d'une subdivision du cortex cingulaire antérieur dans des tâches oculomotrices a été observée à plusieurs reprises (Paus et al. 1993, Petit et al. 1993, 1996). Picard et Strick (1996) ont associé RCZa, RCZp et CCZ avec respectivement CMAr, CMAv et CMAc définies chez le singe. L'activation conjuguée chez l'Homme du cortex préfrontal latéral et de RCZ, mais pas de CCZ, pourrait être reliée à l'observation chez le singe de fortes interconnexions du cortex préfrontal latéral avec CMAr et CMAv, mais pas avec CMAc.

- **Hypothèses fonctionnelles.** Les études par imagerie fonctionnelle ont amené certains auteurs à proposer un rôle de ACC (notamment la partie rostrale RCZ) dans l'« attention pour/sur l'action » (Posner et al. 1988, Passingham 1996). Ce terme bien qu'assez vague semble désigner la capacité de porter une attention particulière sur l'action en cours principalement lorsque des conflits entre réponses comportementales concurrentes doivent être évités. D'autre part, ACC pourrait participer à d'autres processus dits exécutifs comme la sélection de nouvelles réponses, la vérification de leurs conséquences, ou la mémorisation des réponses précédentes, processus qui sont impliqués dans les apprentissages par essai-erreur ou les résolutions de problèmes (voir la discussion de Juepner et al. 1997a). Plus récemment Carter et ses collaborateurs ont proposé une hypothèse considérée comme plus globale (Carter et al. 1998) dans laquelle ACC serait impliqué spécifiquement dans le contrôle ou la détection de situations dans lesquelles plusieurs réponses sont en compétition et où les erreurs ont une forte probabilité d'occurrence.

De façon remarquable, l'activation de ACC est dans la grande majorité des cas observée conjointement à l'activation du cortex préfrontal latéral. Posner et DiGirolamo rappellent que les études par potentiel évoqué montrent une activation de ACC dans une tâche de fluence verbale apparaissant 50ms avant l'activation du cortex préfrontal latéral (Posner et DiGirolamo 1998). Les auteurs proposent que l'activation de ACC soit responsable d'une amplification 'top-down' d'activations qui, induites par une instruction, permettent d'anticiper un événement (effet de *priming*). Cette effet « attentionnel » interagirait avec les traitements sémantiques ultérieurs gérés par les cortex préfrontal latéral et postérieurs. De

plus l'activation de ACC jouerait un rôle dans le contrôle interne de processus qui peuvent aussi être activés automatiquement par des stimuli externes. Notons que ces fonctions, décrites dans le modèle de Norman et Shallice (Shallice 1988), sont associées au système attentionnel superviseur (voir D. 5).

4.2.2 Imagerie et troubles psychiatriques

- **Schizophrénie.** Des enregistrements TEP effectués pendant des périodes d'hallucinations auditives montrent des activations dans le thalamus, le cortex temporal médian, le striatum, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (en avant de CAV) (Silbersweig et al. 1995). Pendant une tâche de fluence verbale, durant laquelle le cortex préfrontal dorsolatéral, le thalamus et le cortex cingulaire antérieur sont activés alors que le cortex temporal est désactivé chez des sujets contrôles, on peut observer chez des patients schizophréniques relativement aux sujets contrôles une absence d'activation du cortex cingulaire antérieur et un déficit de désactivation du cortex temporal. Cet effet relatif est inversé après injection d'un agoniste dopaminergique: l'apomorphine (Dolan et al. 1995, Fletcher et al. 1996).

- **Dépression majeure.** Les sujets atteints de dépression majeure montrent, en comparaison à des sujets contrôles et lors de l'observation d'un film destiné à évoquer un sentiment de tristesse, une activation significative du cortex préfrontal latéral et du cortex cingulaire antérieur (Beauregard et al. 1998). D'un point de vue général la dépression majeure semble impliquer le cortex frontal limbique, l'amygdale, le striatum et le thalamus (Drevets et al. 1992) avec comme principale conséquence une altération de l'activité au repos du cortex préfrontal latéral et du cortex cingulaire antérieur (voir pour revue: Goodwin 1997, Kennedy et al. 1997). La diminution d'activité au repos concerne la région la plus antérieure du cortex cingulaire (aire 32/24b) en avant du genou du corps calleux (Drevets et al. 1997).

C. Cortex frontal oculomoteur

La résolution des problèmes que pose l'environnement nécessite la capacité de choisir parmi plusieurs actions possibles, d'évaluer et d'utiliser les résultats d'une action sur l'environnement, et enfin de changer le comportement choisi lorsqu'il n'est pas -ou n'est plus- efficace. Les processus cognitifs engagés impliquent en partie ou globalement les structures qui vont être décrites.

Le cortex frontal oculomoteur comprend ici les champs oculomoteurs frontaux (*FEF* et *SEF* proprement dit) ainsi que le cortex préarqué (la partie gyrale de l'aire 8A) et la région caudale de l'aire 46. Ces régions sont dites oculomotrices en raison de leurs propriétés anatomiques et physiologiques, bien que leurs fonctions ne se réduisent pas au contrôle de la motricité oculaire. Elles sont regroupées puisqu'elles participent aux mécanismes d'attention ou de sélection de caractéristiques pertinentes de l'environnement, à l'intégration et la mémorisation d'information pour la construction du comportement.

Notre revue, centrée sur les processus d'apprentissage par essai-erreur et sur la résolution de problème, n'évoquera que brièvement les études traitant du contrôle oculomoteur proprement dit et notamment des liens entre système néocortical et système oculomoteur sous-cortical.

1. Neuroanatomie du cortex frontal oculomoteur

1.1 Neuroanatomie chez le singe

1.1.1 Cartographie cytoarchitecturale et électrophysiologique

CYTOARCHITECTURE

Walker (Walker 1940) fit le premier pas pour analyser la cytoarchitecture corticale frontale dans une optique de comparaison directe entre primates humain et non-humain. Il reprit notamment les travaux de Brodmann dans lesquels les numérotations utilisées pour l'architecture de différentes espèces étaient peu comparables. Cet effort de comparaison inter-espèces a été fait plus récemment par Petrides et Pandya concernant le lobe préfrontal (Petrides et Pandya 1994) (Figure 10).

- **Aire 46.** La dénomination aire 46, utilisée tout d'abord chez l'Homme, était absente des cartographies faites chez le singe par Brodmann et les Vogt. Délimitée par Walker, cette aire

représente une partie de l'aire 9 de Brodmann (Walker 1940). Elle est retrouvée classiquement dans les berges supérieure et inférieure du sillon principal (précédemment nommé sillon frontal inférieur) et sur la surface corticale située autour du sillon principal. Elle est caractérisée par une couche IV granulaire très développée et par une couche V possédant quelques cellules pyramidales. Elle est limitée dorsalement par l'aire 9, ventralement par l'aire 12 et caudalement par les aires 8 et 45. La cytoarchitecture et la myéoarchitecture montrent plusieurs subdivisions au sein de l'aire 46 (Preuss and Goldman-Rakic 1991, Petrides et Pandya 1994) (Figure 1B et 10). Pour établir une comparaison avec les cartographies du cerveau humain, le cortex postérieur du sillon principal a été dénommé aire 9/46 et subdivisée en deux parties dorsale et ventrale (Petrides et Pandya 1994).

- **Aire 8** Dans la plupart des cartographies utilisées le corps de l'aire 8 est situé dans le cortex dit préarqué, en avant du sillon arqué. Ce corps est dénommé aire 8A. Une extension dorsale qui passe en avant du sillon arqué et qui s'étend sur le mur médian jusqu'au sillon cingulaire est dénommée 8B (Figure 1). 8A possède une couche IV bien définie mais aussi une couche III et une couche V contenant des cellules pyramidales assez grosses (Walker 1940, Petrides et Pandya 1994). 8B se caractérise par de petites cellules pyramidales dans la couche III en comparaison à l'aire 8A. Plusieurs subdivisions ont été définies à l'intérieur de 8A et 8B, et notamment dans la partie de 8A située dans la berge rostrale du sillon arqué, dans laquelle gît la subdivision fonctionnelle *FEF* (Preuss et Goldman-Rakic 1991, Schall et al. 1995b). L'aire 8A s'étend rostralement jusqu'à la partie caudale du sillon principal. A ce niveau les caractéristiques corticales changent progressivement pour devenir aire 46 (ou 9/46). L'aire 8B est délimitée rostralement par l'aire 9 et caudalement par la partie la plus rostrale du cortex précentral dorsal (6Dr ou F7) (Figure 11A).

- **Aire 6Dr (6ab ou F7).** La région corticale dorsale à la berge supérieure du sillon arqué et caudale à l'aire 8B a été individualisée par certains auteurs comme une subdivision particulière du cortex précentral. Notée 6aβ (partie latérale) par les Vogt (C. Vogt et O. Vogt 1919, cité dans Petrides et Pandya 1994), FC par von Bonin et Bailey (1947), ou 6Dr par Barbas et Pandya (Barbas et Pandya 1987), elle est nommée F7 dans la

nomenclature de Matelli et al. (Matelli et al. 1991). Elle est au même niveau rostrocaudal que la preSMA (ou F6) qui se trouve dans le mur médian. Cette aire est agranulaire. Elle ne possède pas de grosses cellules pyramidales et présente une lamination très claire par rapport aux aires plus caudales du cortex précentral (Matelli et al. 1991). Cette aire contient une subdivision fonctionnelle bien caractérisée: le SEF.

CARTES ETABLIES PAR MICROSTIMULATIONS.

L'utilisation des microstimulations a été centrale dans l'étude des fonctions du cortex frontal. P. Flourens (1794-1867) l'utilisa tout d'abord sans succès confortant ainsi sa proposition d'équipotentialité cérébrale. Toutefois quelques années plus tard plusieurs chercheurs dont G.T. Fritsch, E. Hitzig et enfin D. Ferrier démontrèrent l'excitabilité du cortex et la localisation des fonctions motrices (revue dans Clarke et Dewhurst 1984, Jeannerod 1996). La carte corticale motrice publiée par Ferrier en 1875 montre chez le singe plusieurs zones oculomotrices dont l'une, assez large, est centrée sur la branche dorsale du sillon arqué (Goldberg et Segraves 1989). Cette zone oculomotrice frontale, large probablement en raison des paramètres de stimulation utilisés, était toutefois limitée en avant par une zone dans laquelle les stimulations restaient sans effet.

- **8A - FEF**. Plus récemment, en utilisant des durées de microstimulation intracorticale plus courtes et des enregistrements oculaires plus précis, le FEF (*Frontal Eye Field* ou Champ oculomoteur frontal) a été localisé chez le singe dans le cortex préarqué (il est ici assimilé à l'aire 8A) (Robinson et Fuchs 1969). On peut, en utilisant des courants inférieurs à 50 μ A, délimiter une zone fortement excitable, ou corps du FEF, située dans la berge rostrale du sillon arqué, et principalement au niveau du coude de ce sillon (Bruce et al. 1985, Huerta et al. 1986, 1987). Les seuils de stimulation augmentent pour les parties plus rostrales de l'aire 8A. Les saccades oculaires évoquées montrent une organisation du FEF selon l'amplitude des saccades. Contrairement à la partie dorsale, les stimulations de la partie ventrale produisent de courtes saccades (Bruce et al. 1985). De même il semblerait y avoir une topographie en descendant vers le fond de la berge antérieure du sillon arqué. La direction des saccades évoquées par microstimulation du FEF ne dépend pas de la position initiale du regard (Mitz et Goldschalk 1989, Tehovnik et Lee 1993).

Par la suite nous utiliserons la dénomination *FEF* pour évoquer la région corticale dans laquelle il est possible d'évoquer des saccades à de faibles seuils. En ce qui concerne le cortex préarqué de la

convexité nous utiliserons plutôt la dénomination *aire 8A* ou simplement *cortex préarqué*.

- **6Dr - SEF**. Utilisant microstimulations et enregistrements unitaires Schlag et Schlag-Rey ont mis en évidence une région oculomotrice plus médiale que le FEF (Schlag et Schlag-Rey 1987). Malgré les similitudes avec les propriétés du FEF (notamment les seuils de stimulation), plusieurs caractéristiques ont permis aux auteurs de définir une région oculomotrice supplémentaire (SEF). Cela concerne notamment les latences de réponse aux stimulations, plus grandes que dans le FEF, et la nature des saccades dont la direction, d'après plusieurs études, dépend souvent de la position initiale de l'oeil dans l'orbite: pour un même site de stimulation, les saccades évoquées sont dirigées vers un même point de l'espace situé en général dans l'hémichamp controlatéral à la stimulation (Schlag et Schlag-Rey 1987, Mitz et Goldschalk 1989). Toutefois cela n'a pas été confirmé par d'autres auteurs qui montrent aucune différence entre FEF et SEF vis à vis du type des saccades évoquées (Russo et Bruce 1993).

Quelques confusions persistent quant à la localisation, l'étendue et la spécificité du SEF. Cette région fait partie de l'aire F7 qui avec les aires F2, F3 et F6 (PMD caudal, SMA et preSMA) est incluse dans la région nommée DMFC (*DorsoMedial Frontal Cortex*) (Tehovnik 1995). L'étendue du SEF varie selon les études de 4mm² à 60mm² et peut recouvrir des parties de F6, F3 et F2. De plus la revue des données de la littérature montre que les zones dans lesquelles des mouvements des bras ont été évoqués par microstimulations intersectent les zones dans lesquelles les mouvements oculaires (SEF) ont été évoqués (Tehovnik 1995). Toutefois il semble bien que les stimulations de la partie médiale de F7 évoquent plutôt des saccades oculaires.

- **8B**. En avant du SEF les microstimulations induisent chez le singe des mouvements de l'oreille controlatérale à la stimulation (Bon et Lucchetti 1994). Des mouvements des yeux peuvent aussi être évoqués, ainsi que des mouvements conjugués des yeux et des oreilles.

1.1.2 Connectivité corticale des aires oculomotrices frontales

CORTEX PREFRONTAL (GRANULAIRE)
LATERAL

Les connexions préfrontales représentent une grande partie de la connectivité des aires 46, 8 et 6Dr. Des injections en de multiples points du sillon principal montrent que pour le cortex de la partie caudale dorsale (i.e. partie de 46), 82% des neurones marqués sont dans les aires préfrontales dorsolatérales 8, 46, 9 et 10 (Barbas et Mesulam 1985). Il est intéressant de noter que la berge ventrale du sillon reçoit en proportion plus de projections venant des cortex postérieurs que du cortex préfrontal (Pandya et al. 1971, Barbas et Mesulam 1985). Les interconnexions préfrontales montrent que les aires dorsales sont surtout connectées entre elles et sont relativement séparées du groupe formé par les aires ventrales (Barbas et Pandya 1989, Watanabe-Sawaguchi et al. 1991). La figure 11B schématise les connexions de la région dorsale. La connectivité intrinsèque au cortex préfrontal, par exemple entre aires 46 et 9, montre une organisation en bandes de projections dans les couches superficielles du cortex (Levitt et al. 1993, Pucak et al. 1996). Par analogie avec l'organisation du cortex visuel, l'organisation intrinsèque préfrontale pourrait être le support des propriétés associatives du cortex préfrontal, i.e. l'intégration d'informations de modalités sensorielles variées pour l'organisation du comportement.

En ce qui concerne l'aire 8, la région proche du genou du sillon arqué (incluant le FEF) est celle qui entretient le moins de connexions avec les aires préfrontales (Barbas et Mesulam 1981). Les afférences du cortex bordant la branche dorsale du sillon arqué, jusqu'à l'aire 8B, ont en majorité une origine préfrontale et notamment préfrontale dorsale (Barbas et Mesulam 1981, Pandya et Vignolo 1971, Jacobson et Trojanowski 1977a, Barbas et Pandya 1989). Ces connexions sont réciproques et les connexions controlatérales se font avec les aires homologues (Pandya et Vignolo 1971, Jacobson et Trojanowski 1977b). Des injections restreintes montrent que le FEF est connecté aux berges dorsales et ventrales du sillon principal, et surtout à l'aire 45 (Huerta et al. 1987). Toutefois une dissociation dorsoventrale apparaît là encore au sein du FEF (Stanton et al. 1993).

Les injections dans 6Dr montrent des connexions avec le cortex de la branche dorsale du sillon arqué, avec l'aire 9 et l'aire 46 dorsale (Künzle 1978). Les injections dans SEF, délimité par l'électrophysiologie, confirment cette connectivité et celle, privilégiée, avec le FEF (Huerta et Kaas 1990). On note de plus des connexions avec le cortex préfrontal latéral ventral et l'aire 45.

CORTEX CINGULAIRE

Les connexions avec le cortex cingulaire sont ici isolées en raison de l'intérêt particulier porté sur cette région. Les connexions entre cortex cingulaire et cortex préfrontal sont détaillées dans une section spécifique (B-2.1.2). Les aires 46 et 6Dr entretiennent des connexions avec le cortex antérieur du sillon cingulaire, et avec le gyrus cingulaire (Barbas et Mesulam 1985, Huerta et Kaas 1990). L'aire 8 dans son ensemble n'a que peu de connexions avec la partie la plus rostrale du sillon cingulaire, mais la partie rostrale (proche de 46) est connectée largement à tout le gyrus cingulaire (Barbas et Mesulam 1981, Pandya et Vignolo 1971, Jacobson et Trojanowski 1977a, Barbas et Pandya 1989).

PM, PRE-SMA, ET SMA

Les injections larges dans l'aire 46 (incluant berges ventrale et dorsale) montrent des connexions avec les parties les plus rostrales du cortex prémoteur latéral (PM), et avec la preSMA (Lu et al. 1994). Les connexions entre PM et aire 46 sont organisées selon le schéma de dissociation dorsoventrale, les parties dorsales de PM rostral étant plutôt connectées avec les subdivisions dorsales de 46 (Barbas et Pandya 1987, Watanabe-Sawaguchi et al. 1991). La partie caudale de 46 projette sur la preSMA, par contre il n'y a pas de connexion entre 46 et SMA (Bates et Goldman-Rakic 1993, Luppino et al. 1993, Morecraft et Van Hoesen 1993). Les terminaisons des projections de la preSMA sur l'aire 46 sont organisées en colonnes corticales (principalement dans les couches I, III et V) (McGuire et al. 1991a).

La région gyrale de 8A est connectée avec 6Dr et surtout avec la partie proche de la branche dorsale du sillon arqué. Plus spécifiquement FEF est largement connecté au SEF. On note aussi des connexions entre 8A et la berge postérieure du coude du sillon (Huerta et al. 1987, Barbas et Pandya 1989, Arikuni et al. 1988, Watanabe-Sawaguchi et al. 1991). Il ne semble pas y avoir de connexions entre le cortex préarqué et la preSMA ou la SMA (Barbas et Mesulam 1981, Luppino et al. 1993, Morecraft et Van Hoesen 1993).

6Dr est connectée à la preSMA, mais peu ou pas avec la SMA (McGuire et al. 1991a, Luppino et al. 1993, Morecraft et Van Hoesen 1993). Les injections de traceurs dans le SEF montrent que les connexions s'établissent avec le cortex médian le plus proche qui fait partie de la preSMA (Huerta et Kaas 1990). Plus latéralement le cortex de la branche dorsale du

sillon arqué est aussi connecté à la preSMA. En comparaison au FEF, le SEF possède plus de connexions avec le cortex préfrontal et avec les cortex pré moteurs impliqués dans la motricité squelettique.

CORTEX LIMBIQUES

L'aire 46 est connectée au cortex frontal orbital et plus précisément aux aires 11, 13, 10 et 12 (Barbas 1993, Carmichael et Price 1996). Ces aires orbitales, impliquées dans l'association stimulus-réponse, sont connectées surtout avec la partie moyenne et antérieure de l'aire 46 ainsi qu'avec l'aire 9 latérale et moyenne (Barbas et Mesulam 1985, Barbas 1993).

L'aire 8A n'a que peu ou pas de connexions avec le cortex orbitofrontal (Barbas et Pandya 1989, Watanabe-Sawaguchi et al. 1991, Barbas 1993, voir toutefois les résultats de Barbas et Mesulam 1981).

L'aire 6Dr et spécifiquement le SEF sont connectés de façon réciproque avec le cortex préfrontal ventrolatéral (aire 12) (Huerta et Kaas 1990, Carmichael et Price 1995). Toutefois ces connexions sont très peu denses.

Le cortex entorhinal, qui est l'entrée principale vers l'hippocampe, reçoit d'importantes afférences frontales du cortex orbital et ventrolatéral (Van Hoesen et al. 1972, 1975). D'autres afférences frontales transitent par le cortex parahippocampique. L'aire 46 projette sur le cortex parahippocampique (aires TH et TF), sur le presubiculum et faiblement sur le cortex périrhinal (Goldman-Rakic et al. 1984, Suzuki et Amaral 1994). Le cortex parahippocampique et le presubiculum projettent en retour sur l'aire 46 (Goldman-Rakic et al. 1984, Barbas et Blatt 1995). Ces structures projettent également sur l'aire 8A (Barbas et Blatt 1995). La formation hippocampique, incluant CA1, le prosubiculum et le subiculum projettent principalement sur le cortex orbitofrontal et préfrontal médian mais quelques connexions sont relevées pour l'aire 46 ventrale et rostrale (Barbas et Blatt 1995).

Une influence du cortex préfrontal dorsolatéral sur le cortex entorhinal et sur le parasubiculum pourrait avoir lieu grâce à une voie préfronto-cingulo-entorhinal (Van Hoesen et al. 1972).

CORTEX POSTERIEURS

Suivant le schéma de dissociation dorsoventrale, les connexions sur le cortex frontal dorsolatéral sont faites en majorité avec les aires postérieures de la voie dorsale (Figure 12). Le cortex des aires 7m, 7a, et 7ip montrent les plus

denses connexions avec l'aire 46 et surtout 46 caudale (Cavada et Goldman-Rakic 1989). 7m et 7ip projettent à la fois sur 46, 8A (incluant le FEF) et 6Dr (incluant le SEF) (Chavis et Pandya 1976, Petrides et Pandya 1984, Cavada et Goldman-Rakic 1989, Boussaoud et al. 1990, Huerta et Kaas 1990, Tanné et al. 1995). Les connexions temporales concernent le cortex frontal ventral pour la partie antérieure du gyrus temporal supérieur (GTS), l'aire 46 dorsale pour la partie moyenne du GTS, et les aires 46 dorsale, 8A et 6Dr pour la partie postérieure de GTS. Les aires auditives secondaires projettent principalement sur la branche dorsale du sillon arqué, sur le SEF et sur 46 moyenne (Petrides et Pandya 1988).

LIP, aire pariétale impliquée dans le contrôle oculomoteur, est connectée à l'aire 8A dorsale (et au FEF dans toute son étendue), à 46 caudale et au SEF (Schall et al. 1995b, Bullier et al. 1996). Les aires TEO et V4, projettent sur la partie la plus ventrale de 8A et sur 45 (Barbas et Mesulam 1985, Distler et al. 1993, Schall et al. 1995b). Une voie dorsale impliquée dans le traitement visuel périphérique projette donc sur le système oculomoteur frontal dans son ensemble, alors qu'une voie temporale impliquée dans le traitement fovéal projette surtout sur la région plus ventrale de l'aire 8A et notamment sur la subdivision du FEF qui participe à la production de saccades courtes (Chavis et Pandya 1976, Barbas et Mesulam 1981, Schall et al. 1995b).

1.1.3 Connectivité sous-corticale

NEOSTRIATUM

Comme pour l'ensemble du cortex, les connexions entre cortex frontal et néostriatum ne sont pas réciproques. Les aires 46 et 8 (gyrus) projettent principalement sur toute la longueur du noyau caudé et, avec une moindre densité, sur la partie rostrale du putamen (Künzle et Akert 1977, Goldman et Nauta 1977, Jacobson et al. 1978, McGuire et al. 1991b). Ce schéma de projection est identique pour le SEF et le FEF (Stanton et al. 1988a, Huerta et Kaas 1990, Shook et al. 1991b). Sur l'axe médio-latéral ces projections se font au niveau central, et sont donc isolées des projections en provenance des cortex frontaux limbiques (orbital et cingulaire antérieur) (Selemon et Goldman-Rakic 1985, Arikuni et al. 1986). Toutefois il existe des convergences striatales fortes pour les projections venant d'aires corticales fortement interconnectées.

C'est le cas notamment pour SEF et FEF (Parthasarathy et al. 1992).

En ce qui concerne l'aire 46 les projections ipsilatérales sont plus denses que les projections contralatérales (McGuire et al. 1991b). L'origine des afférences au noyau caudé se trouve au niveau des cellules pyramidales des couches III, IV et surtout V (Arikuni et al. 1986, Yeterian et Pandya 1994). L'origine des afférences frontales au striatum diffère de celle au noyau MD.

THALAMUS

Il est maintenant évident que les connexions entre cortex frontal et noyau MD ne concernent pas uniquement le cortex granulaire. MD n'est pas non plus l'afférence thalamique unique au cortex préfrontal. On notera que les projections de MD sur le cortex frontal viennent de zones topographiquement organisées dans le noyau (Goldman-Rakic et Porrino 1985, Giguere et Goldman-Rakic 1988, Siwek et Pandya 1991, Barbas et al. 1991). Les autres afférences thalamiques viennent principalement des noyaux VA (ventral antérieur), noyaux antérieurs, et pulvinar médian (Trojanowski et Jacobson 1974, Kievit et Kuypers 1975, Jacobson et al. 1978, Goldman-Rakic et Porrino 1985). Notons que les connexions entre pulvinar médian et 46 et 8A sont denses et organisées topographiquement notamment pour les régions dorsales et ventrales de 8A (Trojanowski et Jacobson 1974, Goldman-Rakic et Porrino 1985, Romanski et al. 1997). L'organisation des projections en provenance de SEF et FEF est similaire en ce qui concerne les noyaux cibles (Shook et al. 1991b).

Les afférences thalamiques se terminent sur les couches IV et III, et les efférences vers le thalamus (MD) viennent des couches V inférieure et VI (Arikuni et al. 1983, Yeterian et Pandya 1994).

AMYGDALÉ

Le territoire de projection de l'amygdale sur le cortex frontal concerne principalement les cortex orbital et préfrontal médian. Les résultats concernant le cortex dorsolatéral sont assez variables selon les auteurs. On note cependant des projections directes de l'amygdale sur le gyrus frontal supérieur, incluant les aires 9, 8B et 46 dorsale (Jacobson et Trojanowski 1975, Porrino et al. 1981). Ces études ne montrent pas de connexions avec le cortex à l'intérieur du sillon principal. D'autres études ont également mis en évidence de faibles projections sur 6Dr, 46 ventrale (sur le gyrus), et 8A (Avenidaño et al. 1983, Amaral et Price 1984, Barbas et De Olmos 1990). Le

territoire corticale de projection sur l'amygdale est plus restreint (Amaral 1987).

AFFÉRENCES MONOAMINÉRIQUES

Le cortex frontal possède des afférences dopaminergiques assez importantes particulièrement si on le compare aux cortex sensoriels (Björklund et al. 1978, Mac Brown et Goldman 1977). Le système dopaminergique concerné est indépendant de celui précurseur de la noradrénaline. Les afférences noradrénergiques (locus coeruleus), dopaminergiques (noyau du mésencéphale: surtout A10 (ATV), et A9) et sérotoninergiques (noyaux du raphé) sont en partie mises en évidence par le marquage de différents types de récepteurs au niveau du cortex préfrontal (Goldman-Rakic et al. 1990). Ces marquages montrent une répartition laminaire des récepteurs. Ces systèmes sont encore mal connus bien que leur rôle dans certains processus cognitifs et dans certains troubles psychiatriques (notamment pour la dopamine) ait été largement souligné.

AUTRES NOYAUX SOUS-CORTICAUX

- *Colliculus supérieur* .

Les aires 46, 8A et 6Dr (pour la subdivision SEF) projettent sur le colliculus supérieur. L'aire 46 moyenne et caudale et le SEF projettent sur les couches profondes du colliculus alors que l'aire 8 projette plutôt sur les couches intermédiaires (Künzle et al. 1976, Goldman et Nauta 1976, Leichnetz et al. 1981, Fries 1984, Huerta et al. 1986, Huerta et Kaas 1990). Toutefois des projections de FEF et SEF sur la couche I du colliculus supérieur ont été rapportées (Shook et al. 1990a). Il semble que seule la partie ventrale du cortex du sillon arqué projette sur les couches superficielles du colliculus (Fries 1985). Le colliculus supérieur exerce en retour une influence sur le FEF par le biais de connexions faisant relais dans le noyau MD du thalamus (Lynch et al. 1994).

- *Hypothalamus* .

Le cortex du sillon principal (aire 46) reçoit des projections hypothalamiques et principalement dans sa partie moyenne (Jacobson et al. 1978). Par contre, à la différence des cortex orbitofrontal et frontal médian (cortex limbiques), les aires 46 et 8 ne semblent pas projeter en retour sur l'hypothalamus. Les projections de l'hypothalamus sur le cortex préfrontal dorsolatéral pourraient participer aux processus de vigilance, processus impliquant des projections diffuses et non sélectives

comme le sont celles provenant de l'hypothalamus postérieur (Rempel-Clower et Barbas 1998).

- Autres .

Les aires du cortex frontal dorsolatéral étudiées sont une source principale de projections cortico-pontique (Leichnetz et al. 1984, Schmahmann et Pandya 1997). Plus particulièrement, en plus des projections sur le colliculus supérieur, le SEF et le FEF projettent sur certains noyaux du pont et du mésencéphale (noyau rouge, noyaux pontins, pretectum, nucleus reticularis tegmenti ponti, noyau prepositus hypoglossi,...) (Shook et al. 1990, Huerta et al. 1986). Le FEF et le SEF exercent donc par leurs connexions une influence parallèle à celle du colliculus supérieur dans les fonctions visuomotrices.

1.1.4 Synthèse des propriétés anatomiques chez le singe.

Les aires 46, 8A et 6Dr font partie d'un système frontal dorsal intégré dans un réseau de structures oculomotrices corticales et sous-corticales, et dans un réseau de structures corticales impliquées dans les fonctions cognitives de haut niveau. 46 et 8A sont philogénétiquement et anatomiquement placées au sommet d'une hiérarchie de structures motrices. Cette situation privilégiée est partiellement retrouvée dans le modèle du cycle perception-action proposé par Fuster (Fuster 1997 ; voir D. 3). D'autres part, les connexions réciproques entre différentes aires frontales (e.g. 46 et 8) et différentes aires pariétales (e.g. 7a, 7m et 7ip), ainsi que les nombreuses cibles de projection communes aux aires frontales et pariétales font apparaître des réseaux distribués parallèles dont l'organisation pourrait être fondamentale pour le fonctionnement des processus d'apprentissage, de sélection motrice (squelettique ou oculaire) et de mémoire de travail (Goldman-Rakic 1987, Goldman-Rakic et al. 1993, Wise et al. 1996). Le maintien et la manipulation d'informations en mémoire de travail ou mémoire active, ainsi que l'utilisation d'informations limbiques pour l'orientation de l'organisme vers une cible comportementale, impliqueraient les connexions avec le thalamus et les structures limbiques comme le cortex cingulaire et le cortex parahippocampique (Fuster 1997, Goldman-Rakic 1988).

1.2 Neuroanatomie comparée

1.2.1 rat

Les aspects fondamentaux de la comparaison entre cortex préfrontal chez le rat et le primate ont déjà été développés (A. 2). Il semble notamment qu'une structure homologue du cortex préfrontal dorsolatéral le plus évolué ne puisse être retrouvée

chez le rat (Preuss 1995). Une autre différence concerne l'innervation dopaminergique du cortex frontal. Cette innervation, très précoce dans le développement du primate, est plus dense que chez le rat suggérant un rôle modulateur accru chez le primate (Berger et al. 1991).

1.2.2 Homme

La cytoarchitecture du lobe frontal chez le singe a été largement décrite de façon homologue à celle de l'Homme (Walker 1940, Petrides et Pandya 1994). La numérotation de Brodmann est toujours utilisée et est souvent directement comparée à celles utilisées chez le singe. Le cortex frontal s'est développé considérablement chez l'Homme. Néanmoins il semble y avoir une correspondance de l'organisation cytoarchitecturale entre l'Homme et le macaque qui justifie l'homologie (Petrides et Pandya 1994) (Figure 10). Cette correspondance est actuellement largement utilisée pour mettre en parallèle les résultats d'imagerie cérébrale chez l'Homme et les résultats anatomiques et électrophysiologiques obtenus chez le singe.

2. Neuropsychologie

2.1 Lésions chez le singe

Les études de Hitzig, Ferrier et Bianchi au XIX^e siècle consistaient principalement en l'observation du comportement naturel des animaux après l'ablation du cortex frontal. Ces premières observations orientèrent Ferrier vers une thèse impliquant le cortex préfrontal dans des processus attentionnels, modulateurs de l'action (Jeannerod 1992). C'est au début du XX^e siècle avec les travaux de Franz, et ensuite dans les années 30 avec ceux de Jacobsen, que les premiers tests comportementaux furent utilisés pour mesurer précisément les déficits.

A la suite des lésions frontales, et plus spécifiquement préfrontales, les animaux présentent des troubles dans plusieurs tâches attentionnelles, conditionnelles, ou mnésiques. Nous nous concentrerons ici sur les troubles consécutifs aux lésions dorsolatérales concernant les processus cognitifs qui nous semblent fondamentaux pour l'apprentissage et la résolution de problèmes.

COMPORTEMENT FACE A LA NOUVEAUTE - ADAPTATION

Après lésions du cortex préfrontal les animaux peuvent produire une réponse

associée à un stimulus si elle était apprise avant l'opération. Un des problèmes fondamentaux est l'apprentissage post-opératoire de plusieurs réponses comportementales différentes associées à plusieurs instructions différentes.

Les animaux lésés sont extrêmement sensibles à la présentation d'un stimulus nouveau (Pribram et al. 1964). Les lésions frontales semblent provoquer un ralentissement de l'habituation du comportement face à des situations nouvelles. Certaines lésions induisent des déficits lors d'apprentissages de discriminations simples sensorielles ou d'apprentissage de tâches plus complexes. Deux altérations opposées du comportement peuvent être mises en évidence: 1) les animaux ayant subi une lésion préfrontale ont initialement une tendance exagérée à changer leurs réponses d'un essai à l'autre mais de façon non organisée. 2) A l'inverse ces mêmes animaux ont de grandes difficultés à changer une stratégie de réponse précédemment adoptée mais devenue inadéquate, et montrent un comportement de *persévération* (Pribram et al. 1964, Treichler 1973). C'est ce qui est observé, par exemple, lors d'une tâche qui demande alternativement de rechercher parmi plusieurs objets celui qui cache une récompense puis de répéter le choix une fois la récompense trouvée. Après cette répétition une autre recherche doit être entamée. Pour les animaux lésés, l'essai-erreur utilisé pendant la recherche initiale sera prédominant, même après la découverte de la solution. La répétition peut néanmoins être achevée après de multiples tentatives. Par contre pour les recherches suivantes, les animaux ne présentent plus la tendance d'essai-erreur mais persévèrent sur le choix qui vient d'être répété, et qui n'est pourtant plus récompensé (Pribram et al. 1964). Ceci est clair sauf dans le cas où un nouvel objet est présenté. Dans cette situation, les animaux lésés choisissent cet objet plus vite que les sujets contrôles.

- Contrôle des interférences .

Les lésions du cortex préfrontal dorsolatéral induisent un accroissement de la *distractibilité* (Brody et al. 1977). Si l'on présente deux stimuli successivement, l'un informatif et l'autre distracteur pour la réponse finale, l'animal normal a naturellement une préférence pour le premier stimulus présenté et est donc perturbé si c'est le distracteur. L'animal ayant subi une lésion du cortex préfrontal agit de façon inverse et a plutôt tendance à utiliser le stimulus qui est temporellement le plus proche de la réponse à effectuer (Bartus et Levere 1977). Ce type de déficit a amené certains auteurs à proposer l'hypothèse d'interférence correspondant à l'incapacité à inhiber ou à occulter l'afflux

d'information venant de l'environnement pendant le délai de mémorisation. Les déficits dans les DRt, dans les DA (voir plus bas), et l'incapacité des singes à utiliser les conséquences de leurs actions (erreur ou récompense) pourraient être en partie expliqués par une altération du contrôle des interférences d'origine externe ou interne (Pribram 1973). Ce contrôle fut proposé comme une fonction générale du cortex préfrontal (Pribram 1973).

Le déficit d'adaptation des réponses est retrouvé après lésion du cortex orbitofrontal dans une tâche de discrimination où la dimension pertinente (e.g. la taille) des propriétés d'objets est changée (e.g. la couleur devient pertinente) après un certain niveau d'apprentissage. Dans cette situation, les animaux lésés persévèrent et utilisent la dimension précédente (Passingham 1972b). Plus récemment Dias, Robbins et Roberts ont observé une dissociation, au sein du cortex préfrontal, des fonctions concernant l'inhibition des interférences. La tâche initiale utilisée est une tâche de discrimination classique utilisant des stimuli visuels composés de formes pleines superposées à des stimuli formés de lignes. Le principe de la tâche est de tester l'animal dans des situations de changement de règles de discrimination, changements qui peuvent être intra-dimensionnel (la discrimination se fait sur les stimuli pleins mais on change ces stimuli) ou extra-dimensionnel (la discrimination ne se fait plus sur les stimuli pleins mais sur les arrangements de lignes). Le changement extra-dimensionnel permet de mimer la situation du WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) utilisé chez l'Homme. Les études montrent que les lésions du cortex préfrontal latéral du singe marmouset induisent des déficits pour les changements extra-dimensionnels et que les lésions orbitales induisent un déficit pour les inversions (*reversal*: changement de la valeur de l'association stimulus-réponse) (Dias et al. 1996a-b, 1997). Ces travaux suggèrent un rôle du cortex latéral dans un contrôle inhibiteur pour la sélection attentionnelle, et un rôle du cortex orbital dans un contrôle inhibiteur lié aux processus affectifs (Dias et al. 1996b).

- Réponses Conditionnelles .

Dans les tâches de discrimination des déficits font suite aux lésions des cortex orbitofrontal et ventrolatéral (Butter 1964, Passingham 1972a, Passingham et Ettlinger 1972, Passingham 1975). Les lésions dorsolatérales n'entraînent pas ou peu de déficits dans les tâches de discrimination visuelles ou tactiles mais induisent des troubles

dans les tâches conditionnelles ou de discriminations spatiales (Stamm 1973, Pohl 1973,).

L'apprentissage de l'association d'une réponse ou non-réponse à un stimulus conditionnel est détérioré après lésions du cortex préarqué (aire 8) (Goldman et Rosvold 1970, Milner et al. 1978, Deuel et Dunlop 1979). Les études de M. Petrides ont montré que des lésions bilatérales du cortex périarqué (berges antérieure et postérieure du sillon arqué) ne provoquaient pas de trouble d'apprentissage d'une tâche de discrimination ou de l'inversion (*reversal*) de cette tâche, mais provoquaient, à la différence des lésions du cortex du sillon principal, un fort déficit dans l'apprentissage d'une tâche conditionnelle non-spatiale (Petrides 1982, 1985, 1986). Les lésions sélectives de la berge antérieure induisent un déficit dû à l'association d'informations visuelles avec diverses réponses comportementales, mais pas à la sélection entre différentes réponses (Petrides 1987). A la suite de lésions du cortex préarqué, mais pas du sillon principal, les animaux présentent également un déficit dans l'apprentissage d'intégrations de stimuli multiples (de modalités différentes: e.g. visuel et auditif) pour produire la réponse associée (Petrides et Iversen 1976, 1978, Van Hoesen et al. 1980).

- Oculomotricité - Attention .

Les lésions bilatérales du cortex préarqué semblent diminuer la distractibilité des animaux en présence de stimuli périphériques. En fait, ces lésions induisent aussi ce qui fut décrit comme une négligence sensorielle surtout dans les cas de lésions unilatérales et en particulier pour l'espace extrapersonnel controlatéral (Latto et Cowey 1971, Rizzolatti et al. 1983). Cette négligence serait non pas sensorielle mais plutôt intentionnelle (Watson et al. 1978). Le déficit concerne notamment l'orientation et la fixation du regard et se traduit par un trouble dans l'exploration de l'environnement (Latto 1978, Latto 1986, Milner 1987, O Scalaidhe et al. 1997a). Les lésions du FEF ne produisent que des déficits temporaires de l'oculomotricité visuellement guidée avec notamment une négligence pour le champ visuel controlatéral. Les lésions du colliculus produisent des troubles de fixation, et de cinétique des saccades. Par contre les lésions combinées du FEF et du colliculus supérieur ont des effets dramatiques sur le comportement oculomoteur (mouvements très réduits, très lents, peu ou pas de récupération du déficit) suggérant l'existence de deux canaux visuo-moteurs parallèles (Schiller et al. 1979, 1980).

Finalement il semble que les lésions du cortex préarqué soient critiques dans les cas où la réponse comportementale doit s'organiser sur la base d'une ou de plusieurs instructions

sensorielles, dissociées dans l'espace et dissociées spatialement de la réponse à produire (Lawler et Cowey 1987). Cette conclusion découle aussi de travaux sur l'organisation de comportements séquentiels (Passingham 1985b; voir Organisation séquentielle du comportement).

TACHES A REPONSES DIFFEREES

Les travaux de C. Jacobsen dans les années 30 apportèrent les premières données fortes impliquant le cortex préfrontal dans ce qui était alors nommé la mémoire de récence (Jacobsen et al. 1935). Ces travaux menés chez le macaque et le chimpanzé montraient que les lésions bilatérales du cortex préfrontal induisaient de forts déficits dans une tâche à réponse différée (DRt: *Delayed Response task*). Dans cette tâche le singe est placé devant une plate-forme sur laquelle deux petits puits permettent de placer une récompense. Le test est composé de 3 phases: 1) à la vue de l'animal l'expérimentateur place une récompense dans l'un des puits (phase d'instruction), puis recouvre les deux puits. 2) Un rideau est ensuite placé entre le singe et le dispositif. Commence alors le délai de mémorisation. 3) Après ce délai, le rideau est levé et l'animal peut choisir le puits qu'il pense contenir la récompense. Cette version est une version naturelle qui sera remplacée plus tard par des versions mieux contrôlées. Les animaux ayant subi une lésion préfrontale ne pouvaient répondre correctement au-delà de délais de mémorisation supérieurs à 2 sec. Pour pallier ce déficit les primates utilisaient souvent une stratégie d'orientation du corps vers la cible (Jacobsen et al. 1935). Les animaux furent testés dans d'autres tâches plus complexes (voir Organisation séquentielle du comportement) mais, comme l'ont énoncé les auteurs, ces expérimentations semblaient mettre en évidence un déficit unique et spécifique des lésions frontales :

« In summarizing this group of experiments the important point, it seems, is that the recent memory tests indicate that there is a complete loss of this particular type of ability while other capacities may be affected only minimally. There is not a generalized quantitative impairment of intelligent behavior, but rather the deterioration manifests itself as

a complete disappearance if this one particular type of ability. » (p.11).

Par la suite, des lésions plus localisées ont permis de délimiter un territoire préfrontal critique pour la réalisation de la DRt dans la modalité spatiale: le cortex préfrontal dorsolatéral et particulièrement le cortex du sillon principal (Rosvold et Szwarcbart 1964, Goldman et Rosvold 1970). Une version modifiée de la DRt nommée alternance différée (DA: *delayed alternation*), dans laquelle l'animal doit dans chaque essai effectuer le mouvement opposé à celui réalisé dans l'essai précédent, est aussi très sensible aux lésions dorsolatérales et a permis de montrer d'une part que la région moyenne du sillon principal est particulièrement critique dans cette tâche, et d'autre part que les déficits sont spécifiques des versions spatiales (Pribram et Tubbs 1967, Butters et Pandya 1969, Stamm et Weber-Levine 1971, Passingham 1975, Mishkin et Manning 1978, Passingham 1985a). De plus, si l'on introduit un délai ou des essais de répétition entre les alternances (ce qui revient à faire une tâche de *reversal*) le déficit disparaît (Pribram et Tubbs 1967, Passingham 1985a).

La tâche 'A-non B', développée par J. Piaget dans les années 30 pour l'étude du développement psychologique des enfants, est très similaire à la DRt (Diamond 1990). La seule différence réside dans la fréquence d'alternance du lieu où est cachée la récompense (l'alternance est faite aléatoirement pour la DRt *versus* elle est faite après l'atteinte d'une certaine performance pour le A-non B). Comme chez l'enfant âgé de 7,5 à 10 mois, un délai supérieur à 2 ou 5 sec dans la tâche A-non B induit un fort taux d'erreurs chez des macaques adultes ayant une lésion du cortex préfrontal dorsolatéral (Diamond et Goldman-Rakic 1989). Toutefois les erreurs commises sont les erreurs types du A-non B, i.e., des erreurs dans l'essai d'alternance et dans les quelques essais qui suivent. Ces erreurs ne correspondent pas à des choix aléatoires, mais à une répétition des réponses qui étaient correctes avant l'alternance. Selon Diamond, les lésions du cortex préfrontal dorsolatéral induisent un déficit lorsque sont combinées mémorisation à court terme et inhibition de réponses interférentes (Diamond 1990).

- Mémoire de travail .

Les troubles de mémoire de récence (ou de mémoire à court terme ou de mémoire de travail), ou des fonctions associatives, le symptôme d'hyperactivité, ou la sensibilité à l'interférence, sont les différents points fondamentaux pour l'explication des déficits dans la DRt. Ainsi, les

déficits ne semblent pas dus à un défaut de perception visuel ou de compréhension dans la phase d'instruction mais bien à un problème pour passer le délai et produire ensuite la réponse appropriée (Kojima et al. 1982, Passingham 1985a). Le déficit est accru avec l'augmentation de durée du délai, mais il semble qu'il y ait une période critique dès les premières secondes après l'instruction. L'interprétation la plus favorable semble être que le cortex préfrontal dorsolatéral, et particulièrement le cortex du sillon principal, est sélectivement impliqué dans les processus de *mémoire de travail* (Passingham 1985a, Passingham 1985c, Goldman-Rakic 1987). Les auteurs insistent sur le rôle de ce cortex dans le maintien et/ou l'utilisation de la représentation d'une information qui n'est plus disponible dans l'environnement mais qui permettra d'agir dans un futur proche (voir détails D. 2 - Mémoire de travail). Utilisant une version oculomotrice de la DRt, Funahashi et al. ont pu observer que des lésions restreintes du cortex du sillon principal induisent des déficits dépendants du délai et de la localisation des cibles dans l'espace, produisant ainsi des 'scotomes mnésiques' (Funahashi et al. 1993). Les lésions de la partie postérieure du sillon principal, incluant l'aire 8A et le FEF produisent de plus des déficits oculomoteurs (vitesse et temps de réaction perturbés). Les lésions ou inactivations du FEF produisent des scotomes oculaires même pour des saccades visuellement guidées (Dias et al. 1995).

L'ensemble des études semble montrer un rôle spécifique du cortex préfrontal dorsolatéral dans les DRt spatiales, et un rôle du cortex ventrolatéral dans les DRt non-spatiales. La séparation dorsoventrale suggère un rôle de ces deux régions dans les mêmes processus de mémoire à court terme mais pour des modalités différentes (Goldman-Rakic 1995). Plusieurs expériences ont toutefois rapporté des déficits dans des tâches non-spatiales à la suite de lésions ou inactivations du cortex situé au niveau et autour du sillon principal (Fuster et Bauer 1974, Bauer et Fuster 1976, Mishkin et Manning 1978, Quintana et Fuster 1993, Petrides 1995). De plus des lésions très sélectives du cortex ventrolatéral (aire 47/12) n'induisent pas de troubles dus aux délais de mémorisation (Rushworth et al. 1997) et peuvent provoquer des déficits dans des tâches non visuelles (Rosenkilde et al. 1981). La modularité de la mémoire de travail et son reflet dans l'organisation du cortex est actuellement un problème central dans

l'interprétation des expériences concernant le cortex préfrontal.

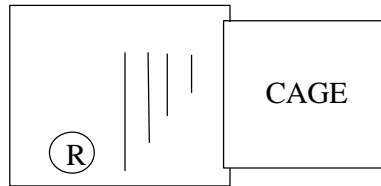
ORGANISATION SEQUENTIELLE DU COMPORTEMENT

Dans les travaux de Jacobsen les animaux testés avec la DRt furent aussi testés dans d'autres tâches plus complexes de résolution de problèmes séquentiels (Jacobsen et al. 1935). Trois de ces tâches consistaient à utiliser des bâtons de différentes longueurs pour atteindre une récompense alimentaire. Les dispositifs sont décrits dans la figure 13. Les dispositifs B et C ont été arrangés de façon à obliger une organisation temporelle soutenue du comportement qui n'est pas nécessaire dans la situation A. Les lésions bilatérales des lobes préfrontaux n'induisaient que de faibles déficits dans la situation où bâtons et récompense se trouvaient sur la même plateforme. Dans les autres situations les animaux utilisaient souvent le bâton là où il était récupéré, i.e., dans une configuration où il n'y avait pas de récompense ou où il était impossible de l'attraper. Un autre test utilisé par les mêmes auteurs consistait pour l'animal à apprendre qu'une

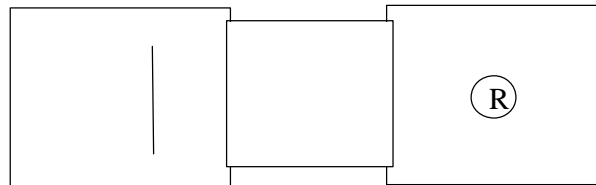
séquence de manipulations de 4 manettes (1, 2, 3 et 4) permettait d'obtenir une récompense. La séquence [pousser 1, pousser 2, pousser 3, tirer 4] était fixe. Après lésion bilatérale, mais pas unilatérale, les animaux eurent des difficultés à réapprendre la séquence. Malgré un certain taux de récupération les animaux persistent dans l'erreur jusqu'à la fin de l'expérimentation en anticipant le mouvement 'tirer', mais tout en gardant l'ordre d'utilisation des manettes (1, 2, 3 et 4) correct. Jacobsen et al. attribuèrent ces déficits à l'atteinte de la mémoire de récence.

Les études de Pribram, notamment celles concernant les stratégies de recherche par essai-erreur des animaux « frontaux », suggèrent un déficit dans l'organisation ou l'ordonnement flexible des réponses lors de la recherche. Cette interprétation rejoint celle de Jacobsen pour ce qui est de la mémoire de récence mais met en avant un traitement par une *mémoire de travail* de l'organisation temporelle des différents aspects de la situation (Pribram et al. 1964).

A Une plateforme; un ou plusieurs bâtons



B Deux plateformes ; un bâton



C Deux plateformes ; plusieurs bâtons

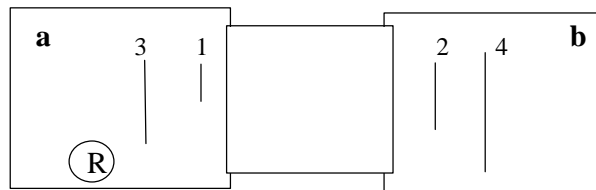


Figure 13. Tâches de résolution de problèmes séquentiels. Dans les trois situations A, B et C l'animal doit utiliser un ou plusieurs bâtons successivement pour attraper la récompense (R). En **A** chaque bâton est d'une taille suffisante

pour attraper le bâton de taille juste supérieure, le dernier permettant d'attraper la récompense. En **B** le bâton et la récompense sont sur deux plateformes éloignées l'une de l'autre. En **C** l'animal doit passer d'une plateforme à l'autre pour récupérer le bâton n°4 en (b) et pouvoir attraper la récompense en (a). D'après Jacobsen et al. 1935.

Les lésions du cortex préfrontal latéral (et notamment du cortex du sillon principal) induisent des déficits dans l'auto-organisation de comportements séquentiels mais pas dans la production de séquences guidées par des indices visuels (Pinto-Hamuy et Linck 1965, Passingham 1985a,b, Colombo et al. 1993). Cet effet est en fait dépendant du niveau d'apprentissage de l'animal avant la lésion, un singe naïf ayant plus de difficultés qu'un singe pré-entraîné (Brody et Pribram 1978). Après l'apprentissage d'une tâche de labyrinthe les lésions du cortex préfrontal dorsolatéral (aires 46, 9 et 8) n'induisent pas de déficit pour la reprise de cette tâche (Milner et al. 1977). Par contre, les singes ayant subi une lésion bilatérale du cortex préarqué montrent un déficit dans l'ouverture d'une boîte, ouverture qui nécessite de manipuler plusieurs dispositifs apparents dans un ordre précis (Deuel 1977, Passingham 1985b).

Dans une tâche où l'animal doit rechercher des récompenses dans un panneau contenant 25 cases à ouvrir, les lésions du sillon principal produisent une désorganisation de la recherche, qui n'est pas due à des persévérations des choix (du type: choix1, choix2, puis choix1), ni à une stratégie aberrante, mais à des retours plus espacés vers des choix déjà faits (Passingham 1985a). Ces résultats et ceux obtenus dans les tâches d'alternance différée sont interprétés comme un déficit de mémoire de travail empêchant l'organisation efficace de choix successifs.

L'effet des lésions de l'aire 8A sur les comportements séquentiels décrits plus haut ne semble pas relever d'un problème de séquençement en tant que tel, puisque ces animaux peuvent effectuer des mouvements séquentiels en utilisant un unique joystick (Passingham 1985b). Le déficit semble plutôt provenir d'une incapacité à organiser des mouvements dirigés vers plusieurs régions de l'espace et à porter l'attention vers ces différentes régions.

Plusieurs travaux suggèrent que la partie moyenne et dorsale de l'aire 46 et de l'aire 9 latérale (ou aire 9 et 46 de Petrides et Pandya 1994) sont impliquées dans la manipulation et l'organisation temporelle d'informations en mémoire de travail. Petrides a utilisé des tâches

dans lesquelles la présentation séquentielle de 3 à 5 objets était suivie d'un test sur 2 de ces objets (Petrides 1991, 1995). Celui qui avait été présenté le plus tôt dans la séquence devait être choisi pour obtenir une récompense. Les animaux dont les aires 46 et 9 dorsales ont été lésées peuvent réaliser la tâche si l'un des 2 objets était le premier ou le dernier de la liste. Par contre, si le choix doit être fait entre le deuxième et troisième d'une liste de 4 objets de forts déficits apparaissent. Les animaux ayant subi une lésion de l'aire 8A dorsale n'ont pas de déficit. Cette expérience et d'autres effectuées par le même auteur suggèrent que la partie moyenne des aires 46 et 9 sont fortement impliquées dès que l'animal doit, pour organiser le comportement, gérer et manipuler plusieurs choix auto-générés ou plusieurs informations données par l'environnement. Ce processus de gestion en mémoire de travail dépendant de ces aires préfrontales dorsolatérales ne serait pas spécifique d'une modalité particulière (i.e. spatiale ou visuelle) (Petrides 1995).

Mémoire de travail et contrôle inhibiteur des interférences sont des processus combinés qui participent au contrôle exécutif du comportement (voir D.).

2.2 Neuropsychologie chez l'Homme

2.2.1 Lésions

L'étendue et l'hétérogénéité du cortex frontal chez l'Homme sont les deux premières caractéristiques qui font douter de l'existence d'un seul syndrome frontal. De fait, les symptômes rencontrés chez les patients atteints de lésions frontales sont assez variés (Luria 1966, p.360). On peut plutôt évoquer l'existence de plusieurs syndromes frontaux grossièrement associés aux lésions dorsolatérales, orbitales et médianes. Les lésions du cortex préfrontal peuvent n'entraîner que des déficits assez subtils concernant l'organisation du comportement laissant parfois aux sujets des capacités intellectuelles leur permettant de passer normalement certains tests de QI (le test WAIS notamment). Toutefois les déficits existent bel et bien et sont mesurables par des tests plus appropriés (Duncan et al. 1995).

Dans le cas des patients ayant une lésion ventromédiane (i.e. orbital) c'est surtout dans le domaine social qu'un trouble apparaît (Eslinger et Damasio 1985, Damasio 1994). Le syndrome dorsolatéral lui, est caractérisé par des troubles attentionnels et des troubles de planification dans des domaines plus « rationnels ». Les patients sont apathiques, désintéressés d'eux-mêmes (Fuster 1997). A l'inverse les patients sont très sensibles à la distraction et peuvent être anormalement attirés par des stimuli non-pertinents de l'environnement. Des troubles d'initiation spontanée de l'action et de l'atteinte d'un but sont décrits. Ces déficits touchent considérablement l'organisation temporelle du comportement. Ceci est assez commun aux lésions de l'hémisphère gauche bien que la mémoire de travail spatiale soit particulièrement touchée par les lésions droites (Milner 1971, Fuster 1997). Certains patients souffrent d'une dépression qui n'est pas systématiquement secondaire aux troubles cognitifs.

Les paragraphes qui suivent sont destinés à présenter quelques exemples de certains troubles qui font suite aux lésions préfrontales et principalement préfrontales dorsolatérales. Ce n'est en aucun cas une liste exhaustive des cas et observations rapportés dans la littérature mais une vue générale des déficits d'organisation du comportement qui font suite à ces lésions. Notre attention se portera principalement sur les comportements visuo-spatiaux.

ATTENTION ET OCULOMOTRICITE

- **Comportement oculomoteur .**

La compréhension d'une scène visuelle requiert une organisation particulière des mouvements oculaires nécessaire à la recherche d'informations pertinentes. L'observation de la scène se compose de mouvements oculaires de recherche, de fixations des points informatifs et d'aller-retour entre ces points pour leurs comparaisons. Cette stratégie de recherche dépend de l'information recherchée (Luria et al. 1966). Après lésion frontale, bien qu'aucune agnosie visuelle n'est été observée, certains sujets montrent un déficit dans l'observation active et, consécutivement, une difficulté à extraire le sens d'une scène complexe (Luria 1966). L'attention du sujet se porte souvent sur un seul détail en particulier d'où il tire impulsivement une hypothèse concernant la scène entière. La stratégie oculaire ne change pas non plus en fonction de l'instruction donnée par l'expérimentateur pour la recherche d'une information en particulier (Luria et al. 1966).

Dans le protocole d'anti-saccade certains patients montrent une forte tendance à produire des coups d'oeil réflexes vers le bref stimulus visuel périphérique, alors qu'ils devraient l'éviter pour produire une saccade dans la direction opposée (Guitton et al. 1985). Les lésions concernées incluent la partie postérieure et dorsale (parfois médiane) du cortex préfrontal. Une région incluse dans le gyrus précentral est assimilée au FEF et une plus médiane au SEF (Gaymard et al. 1998) (voir aussi C.3.2). Les lésions du FEF induisent une augmentation des latences pour les anti-saccades. Les lésions du SEF induisent un déficit dans les tâches oculomotrices impliquant des séquences visuellement guidées (Gaymard et al. 1998).

- **Attention .**

Le maintien d'un effort attentionnel est souvent altéré par les lésions préfrontales notamment dans les tâches longues et répétitives (Wilkins et al. 1987, Rueckert et Grafman 1996, Fuster 1997). Les lésions du cortex dorsolatéral entraînent une distractibilité accrue observable par exemple dans une tâche auditive (Chao et Knight 1995). La susceptibilité des patients aux interférences ne concerne pas uniquement le milieu environnant. Les interférences peuvent être d'origine interne, issues d'un défaut de contrôle sur les stratégies automatiques, routinières, et pourraient expliquer les déficits dans les tâches de Stroop, dans le WCST, les DRt ou les tâches de planification de séquences qui seront décrites plus loin.

Des cas, transitoires, de négligences spatiales frontales ont été décrits par plusieurs auteurs (Damasio et al. 1980, Maeshima et al. 1994). Ces négligences semblent être dues particulièrement aux atteintes des aires 9, 46 et 8.

TACHES A REPONSES DIFFEREES

L'effet des lésions préfrontales sur les DRt mis en évidence chez le primate non-humain fut plus difficile à mettre en évidence chez l'Homme, surtout dans le domaine spatial, en raison des stratégies de compensation rendues possible par le langage (Fuster 1997). Toutefois dans des conditions bien contrôlées cet effet peut être mis en évidence.

Récemment plusieurs études ont fait état des déficits de patients frontaux dans les DRt (Pierrot-deseilligny et al. 1991, Verin et al. 1993, Partiot et al. 1996, Bechara et al. 1998). Il a aussi été montré chez des sujets normaux un déficit à la suite de stimulations magnétiques

transcâniennes du cortex préfrontal dorsolatéral (Pascual-Leone et Hallet 1994).

Verin et al. ont mis au point un protocole similaire à ceux utilisés chez le primate et utilisant d'une part une tâche d'alternance différée (DA), une tâche de non-alternance différée, et une tâche d'inversion de règle (*reversal*) présentées successivement sans indication de changement de règle, et d'autre part une DRt classique (Verin et al. 1993). Le dispositif consistait en deux boutons que le sujet pouvait actionner pour sélectionner l'une des deux cibles identiques présentées sur un écran. Dans chaque tâche le délai entre deux réponses ou entre l'instruction et la réponse (pour la DRt) était de 15 sec. Les résultats montrent de façon surprenante que les sujets atteints de lésion dorsolatérale adoptent un comportement spontané d'alternance, qui s'exprime par une performance supérieure à celle des sujets contrôles dans la tâche DA, mais qui semble refléter en fait une impossibilité à réprimer une routine d'alternance. La répression ou la régulation de tels comportements permet normalement, en situation non routinière, de tirer profit d'une stratégie d'essai-erreur et de construire de nouvelles règles comportementales adaptées à la situation. Les auteurs observent aussi une difficulté à changer de règle comportementale. On note donc ici, comme il l'a été pour certains travaux chez le primate (Pribram et al. 1964), à la fois l'expression d'un comportement d'alternance spontanée qui pourrait ressembler à une flexibilité comportementale, mais aussi une rigidité qui rend difficile le changement d'un mode de réponse vers un autre. Notons que les sujets peuvent verbalement exprimer les conséquences des choix de l'une ou l'autre cible, mais qu'ils ne peuvent utiliser leurs observations (Cette dissociation entre la connaissance et l'action fut aussi rapportée dans les études de Luria et Milner). A l'inverse les patients atteints de dysfonctions striales (maladie de Parkinson) ne montrent pas une tendance à l'alternance mais plutôt un déficit dans le maintien d'une nouvelle règle comportementale une fois qu'elle a été élaborée (Partiot et al. 1996). Les déficits observés dans la DRt après lésions frontales ne semblent pas être dus à des phénomènes de persévération mais plutôt à l'atteinte de processus attentionnels nécessaires pour effectuer cette tâche (Verin et al. 1993). Ces études semblent apporter un soutien expérimental au modèle développé par Norman et Shallice (voir D.5).

Les lésions du FEF induisent une altération de la précision des saccades contralatérales dans les DRt. Les rôles du SEF et du FEF dans ces

tâches apparaissent différents aux vues des résultats obtenus pour des lésions sélectives (Pierrot-Deseilligny et al. 1993). Les lésions préfrontales dorsolatérales n'impliquant ni le FEF ni le SEF induisent de forts déficits pour les anti-saccades et les DRt oculomotrices (Pierrot-Deseilligny et al. 1991, Gaymard et al. 1998). Toutefois un cas de déficit dans une DRt oculomotrice a été rapporté pour une lésion du gyrus frontal inférieur laissant intact le cortex dorsolatéral (Walker et al. 1998).

PLANIFICATION - APPRENTISSAGE - RESOLUTION DE PROBLEMES

Les lésions frontales réduisent considérablement les capacités d'apprentissage dans des situations variées comme l'apprentissage d'associations conditionnelles (Petrides 1985, 1997), l'apprentissage dans une tâche de labyrinthe (Milner 1965), l'apprentissage de séquences de gestes (Jason 1985a).

- Inhibition .

Les patients frontaux ont aussi des difficultés marquées dans la production libre d'actions. C'est par les tests de fluence (*Fluency tasks*) que ces déficits sont observés, que ce soit dans l'expression du langage ou dans la production de gestes (Jones-Gotman et Milner 1977, Jason 1985b, Troyer et al. 1998, mais voir Viilki et Holst 1994). Ces études montrent (comme le font les études par imagerie) que le cortex préfrontal est fortement impliqué lorsque le sujet doit générer une variété de réponses et éviter les répétitions. La production aléatoire est souvent un bon test. Certains auteurs ont pu montrer que la stimulation magnétique transcânienne du cortex dorsolatéral, lors d'une tâche de production aléatoire de nombres, augmente la fréquence des comptages habituels du type 1-2-3-4. Il semble que perturber le fonctionnement de ce cortex empêche l'inhibition de comportements automatiques (comme l'énumération des chiffres dans l'ordre), et diminue en même temps la capacité à produire des stratégies complexes de réponses (Jahanshahi et al. 1998). L'atteinte des processus d'inhibition et d'élaboration de stratégie qui sont intimement liés pourrait expliquer l'effet des lésions frontales (Burgess et Shallice 1996). Ce sont aussi des processus impliqués dans les résolutions de problèmes.

L'un des facteurs expliquant les QI WAIS normaux chez certains patients semble être l'utilisation de tests mesurant les connaissances du sujet. Ces tests sont en général bien

réalisés. Par contre les tests de résolution de problèmes, n'impliquant qu'un minimum de connaissances, sont extrêmement sensibles aux lésions frontales (Duncan et al. 1995). L'organisation des comportements auto-générés est fortement altérée.

Le *Wisconsin Card Sorting Test* évalue la capacité d'un sujet à découvrir une règle de tri de cartes et à en changer lorsqu'elle n'est plus adéquate. Devant lui sont disposées quatre cartes de référence sur lesquelles des diagrammes diffèrent en couleur, forme, nombre. Un tas de cartes est donné au sujet, cartes dont les diagrammes varient selon les mêmes dimensions. Le sujet doit placer alors chacune des cartes du tas en face d'une des cartes de référence. Après chaque choix l'expérimentateur annonce si ce choix est « correct » ou « incorrect ». Il est informé qu'il doit utiliser l'information donnée pour obtenir le plus grand nombre possible d'annonce « correct ». Les règles sont choisies par l'expérimentateur à l'insu du sujet (la première est par exemple le tri des cartes selon la couleur). Une fois que le sujet a répondu correctement dix fois consécutives, une autre règle est choisie sans prévenir le sujet. Une autre recherche doit alors être effectuée (Milner 1963). Différentes formes de ce test ont été utilisées incluant ou non des cartes ambiguës (Milner 1963, Drewe 1974, Nelson 1976). Même si cette tâche n'est pas sélective des lésions frontales (Anderson et al. 1991, Upton et Corcoran 1995), les déficits dans le test WCST sont fréquents et massifs pour les lésions frontales dorsolatérales (surtout gauches), et notamment en comparaison des lésions orbitales (Milner 1963, 1971). On note principalement une difficulté pour changer la règle de réponse, une persévération, bien que le patient puisse verbalement rapporter que des erreurs sont faites. Notons que cette persévération s'établit à un haut niveau d'intégration du comportement (Owen et al. 1993). Elle ne concerne pas la persévération d'une simple réponse mais plutôt celle d'une règle comportementale comme le suggère les résultats en DA décrits plus haut;

- Organisation temporelle du comportement .

D'autres déficits apparaissent dans les situations où l'organisation temporelle du comportement est importante. Cette organisation nécessite d'établir la succession des multiples étapes (sous-buts) qui permettront d'atteindre un but final. Il doit y avoir anticipation de cette succession et éventuellement de son résultat. Cette organisation du futur comportement est dépendante de l'intégrité du cortex frontal/préfrontal. Ingvar a résumé les différents

processus impliqués et dépendants du cortex frontal sous l'expression « mémoire du futur » (Ingvar 1985). C'est à ce niveau qu'une lésion frontale produit un déficit massif pour les activités de la vie courante ormis pour les tâches routinières. C'est notamment le cas d'un patient retrouvé sur un terrain de golf proche de l'Hôpital, alors qu'il était sorti de la salle de soin pour chercher un peu de café (Shallice et Burgess 1991). A ce moment le patient soutenait qu'il avait *complètement oublié* la nature de ce qu'il était supposé faire. Le test de la Tour de Londres (version élaborée de la Tour de Hanoï : Shallice 1982), les tâches auto-ordonnées ou auto-organisées (Petrides et Milner 1982), les tâches de rappels sériels (Milner et al. 1985, Kesner et al. 1994) sont des tests sensibles aux lésions frontales. On parle notamment d'apraxie frontale, qui résulte d'un déficit de planification (Roy 1978). Plusieurs expériences montrent que pour organiser librement leur comportement les sujets ont une stratégie pauvre voire complètement indéfinie (Petrides et Milner 1982). Planification, formation de stratégie et mémoire de travail sont le plus souvent investiguées chez les patients frontaux. Les patients atteints de lésions frontales font plus de mouvements et ont des temps d'exécution plus longs que les sujets contrôles dans le test de la Tour de Londres (Owen et al. 1990). Ces déficits peuvent être interprétés comme une altération des capacités de planification. Toutefois ils peuvent aussi l'être en terme de mémoire de travail, processus qui permet non seulement le stockage d'informations mais aussi leur manipulation pour établir un programme d'action. D'ailleurs l'ampleur des déficits observés dans des tâches séquentielles avec délai dépend de la durée de ce délai (Dubois et al. 1995, Teixeira-Ferreira et al. 1998). L'altération des processus de mémoire de travail est aussi testée par l'utilisation de tâches demandant aux sujets de rechercher par essai-erreur une cible correcte dans un ensemble de cibles (Owen et al. 1990, Miotto et al. 1996). Dans un essai une seule des cibles est correcte. Dans l'essai suivant cette cible n'est plus correcte et c'est une autre cible qui le devient. Le but étant de découvrir le plus vite possible toutes les possibilités. Une bonne stratégie pour effectuer la tâche est d'utiliser un trajet de recherche constant tout en gardant « à l'esprit » les cibles trouvées dans les essais précédents pour éviter les tentatives inutiles. Les patients font peu d'erreurs à l'intérieur d'un essai. Par contre un fort déficit peut être mis en évidence dans l'organisation des choix au fil des essais. Les patients

n'adoptent pas une stratégie fixe de recherche, et surtout n'utilisent pas le gain des essais précédents (Owen et al. 1990, Miotto et al. 1996). Les tests semblent montrer, outre une incapacité à former une stratégie, un déficit de mémoire de travail. Les déficits apparaissent toutefois pour les versions complexes de ces différents tests, où mémoire de travail et stratégie sont intimement liées.

Les déficits massifs observés dans certains tests neuropsychologiques et dans la vie quotidienne des patients, montrent que la formulation et la modification de plans d'actions peuvent être grandement altérées. Des erreurs de séquençement sont observées pour la formulation de scripts ou d'histoires, i.e. de séquences d'actions (Godbout et Doyon 1995, Sirigu et al. 1995, 1996). Les scripts ou schémas d'action ont été proposés comme étant l'information de base traitée par le cortex préfrontal pour l'organisation temporelle du comportement (voir D. 3 et 5). Un processus clef correspondrait à la création et à la mémorisation, au moment de la formulation d'un plan, de « marqueurs » (situation, particularité environnementale, résultat d'une action) à l'intérieur du plan. Une fois atteints, ces marqueurs activent les intentions, déclenchent le rappel de sous-buts ou sous-actions associées et prévues, pour atteindre le but final (Shallice et Burgess 1991). Une déficience pour former des sous-buts de l'action, ou pour les dissocier du but final, pourrait expliquer la désorganisation temporelle du comportement (Goel et Grafman 1995); c'est aussi l'atteinte de ce qui est nommé mémoire prospective (Vilkkki et Holst 1989, Cockburn 1995).

2.2.2 Autres atteintes préfrontales

Les patients atteints de schizophrénie ou de maladie de Parkinson montrent des déficits dans des tâches dites sensibles aux atteintes frontales. Il est toutefois difficile de déterminer, par la simple évaluation des performances dans des tests neuropsychologiques, quelles régions du cortex frontal sont impliquées. Néanmoins plusieurs études ont pu mettre en évidence des similitudes et des différences avec les effets des lésions dorsolatérales. Nous en décrivons ici quelques unes. D'autres données ont été rapportées dans la partie concernant le cortex cingulaire antérieur (B. 3.2.3).

- **Maladie de Parkinson** .

L'atteinte du striatum dans la maladie de Parkinson a pour conséquence une rupture des boucles fronto-striato-thalamo-frontales. Les études neuropsychologiques révèlent certains

troubles cognitifs, surtout chez les patients présentant un état avancé de la maladie, qui découleraient d'un dysfonctionnement frontal. A l'inverse des patients atteints de lésions dorsolatérales, les patients parkinsoniens montrent un déficit dans la tâche de DA, et une difficulté au ré-engagement dans une nouvelle règle de réponse et dans le maintien de cette règle (Partiot et al. 1996). Des persévérations sont observées dans d'autres mesures de la capacité à changer les règles de réponse (*set-shifting*) (Owen et al. 1992, Cronin-Golomb et al. 1994). Il faut noter que le déficit striatal est décrit comme une impossibilité au "ré-engagement" attentionnel vers un comportement précédemment exclu, alors que le déficit frontal correspondrait à un déficit de "désengagement" attentionnel nécessaire pour exclure un comportement précédemment utilisé comme règle de réponse (Owen et al. 1993). Ceci rejoint l'idée d'un rôle du striatum dans l'automatisation de nouveaux comportements, et le maintien de cette automatisation sur une longue période (Doyon et al. 1998). Les sujets parkinsoniens ont un taux d'apprentissage anormal dans le SRT lorsque l'apprentissage est implicite mais pas lorsqu'il est explicitement instruit. Dans ces conditions, les sujets peuvent d'ailleurs acquérir la structure abstraite de séquences isomorphiques, et avoir de bonnes performances pour le transfert analogique (Dominey et al. 1997a).

Par contre, comme les patients frontaux, les patients parkinsoniens présentent un déficit dans la DRt (Partiot et al. 1996). Le striatum semble donc, avec le cortex préfrontal, impliqué dans les processus de mémoire de travail. De fait les patients parkinsoniens montrent aussi de mauvaises performances dans la tâche de recherche par essai-erreur de A. Owen, qui fut utilisée pour évaluer les déficits de patients frontaux (Owen et al. 1992).

- **Schizophrénie** .

A l'inverse des sujets parkinsoniens, les sujets schizophréniques ont une performance correcte dans l'apprentissage SRT. Par contre l'apprentissage explicite qui doit s'exprimer dans le transfert analogique est atteint (Dominey et al. 1997b). Les sujets montrent aussi de faibles performances dans les DRt (Keefe et al. 1995). Ces déficits sont mis en corrélation avec l'atteinte frontale connue dans la schizophrénie. Toutefois les boucles fronto-striatales ainsi que l'hyperactivation dopaminergique de la voie méso-corticale pourraient aussi être impliquées (Gray et al. 1991).

3. Neurophysiologie

3.1 Neurophysiologie chez l'animal

Les rôles spécifiques de SEF et FEF, et de l'aire 8 et 46, ont surtout été caractérisés à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques unitaires. Ces expériences sont revues dans la suite de ce paragraphe, après une brève description des résultats de microstimulations électriques. Nous insisterons sur les processus attentionnels, les processus de mémoire de travail et d'apprentissage.

La plupart des enregistrements unitaires faits chez le singe en comportement utilise des tâches simples pour lesquelles un essai consiste globalement en: une phase d'instruction, une phase de délai d'attente ou de mémorisation, une phase de signal pour la réponse, une phase de réponse, et un délai dans l'attente de l'essai suivant. L'une ou l'autre de ces phases peut être modulée pour tester son influence sur l'activité neuronale. Les activités rencontrées dans le cortex frontal peuvent être liées à chacun de ces événements (Fuster 1973, Chafee et Goldman-Rakic 1998) (Figure 14). Ainsi les études se portent sur l'évolution de processus neuronaux à l'intérieur d'un essai. Beaucoup plus rares sont les tâches dans lesquelles un lien existe entre les essais successifs. Ces tâches permettent notamment de mettre en évidence des mécanismes d'apprentissage.

COMPORTEMENT ET MICROSTIMULATIONS

La direction des saccades évoquées par microstimulation du FEF ne dépend pas de la position initiale du regard. Par contre le seuil de stimulation et l'amplitude des saccades dépendent de l'état comportemental de l'animal. Si l'animal fixe attentivement une cible visuelle au moment de la stimulation, les seuils augmentent par rapport à une situation de repos et les saccades évoquées ont une amplitude plus faible (Goldberg et al. 1986).

Dans le SEF le point de convergence des saccades évoquées est en fait une zone de terminaison dont la taille est variable mais souvent très grande. Plus la position initiale de l'oeil est proche de cette zone, plus la latence des saccades évoquées est grande et leur probabilité d'occurrence faible (Tehovnik et Lee 1993).

Les lésions soit du FEF soit du colliculus supérieur ne changent pas cette particularité des saccades évoquées dans le SEF (Tehovnik et al. 1994). Le changement de position de la tête n'affecte pas la localisation de la zone de terminaison par rapport à la tête. De plus, la

production de saccades visuellement guidées est inhibée par la microstimulation de cette zone (Tehovnik et Lee 1993). Les lésions du colliculus supérieur suppriment cette dernière propriété des microstimulations du SEF, suggérant en condition normale une influence du SEF sur le colliculus pour contrôler la fixation du regard (Tehovnik et al. 1994). Toutefois le codage crânio-centrique des saccades par le SEF n'est pas accepté par tous les auteurs (voir Russo et Bruce 1993, 1996).

ACTIVITES SENSORIELLES - ACTIVITES ATTENTIONNELLES

- Réponses sensorielles .

Les enregistrements unitaires au niveau du cortex arqué (aire 8A, FEF inclus), du SEF et de l'aire 46 caudale montrent des réponses neuronales aux stimulations visuelles (plutôt ventralement) ou auditives (plutôt dorsalement dans le cortex préarqué) chez le singe anesthésié ou en comportement (Wurtz et Mohler 1976, Pigarev et al. 1979, Mikami et al. 1982, Aou et al. 1983, Azuma et Suzuki 1984, Sawagushi 1987, Schlag et Schlag-Rey 1987, Funahashi et al. 1990, Schall 1991a-b). Les neurones sensibles aux stimulations visuelles présentent des champs récepteurs principalement controlatéraux, assez larges dans le SEF, la région dorsale du cortex préarqué, et dans la portion caudale du sillon principal, et des champs récepteurs restreints et proches de la fovéa dans la région ventrale du cortex préarqué (Suzuki et Azuma 1983, Suzuki 1985, Schlag et Schlag-Rey 1987). Notons ici que les activités du SEF ne semblent pas dépendre de la position de l'oeil dans l'orbite et suggère un codage oculo-centrique dans cette région (Russo et Bruce 1996). Les réponses sont faites à des stimuli simples (spots) surtout dans la région proche du FEF, et à des stimuli plus complexes plus rostralement, et principalement sur la convexité ventrale du cortex préfrontal où l'on observe des réponses à des visages (Pigarev et al. 1979, O Scalaidhe et al. 1997b). Les réponses ont des latences de 60 à 340ms, toutefois, ces latences sont en moyenne plus courtes dans le FEF et le SEF (77ms ; Schall 1991b) que dans le cortex préarqué de la convexité (141ms ; Chafee et Goldman-Rakic 1998) et le cortex de la région caudale du sillon principal (entre 80 et 120 ; Boch et Goldberg 1989). Les réponses prennent différentes formes. Elles sont soit phasiques - courtes, soit toniques, et marquent l'apparition ou la constante présence d'un stimulus (Mikami et Kubota 1983, Suzuki et

Azuma 1983, Bruce et Goldberg 1985, Sawaguchi 1987, Schlag et Schlag-Rey 1987, Chafee et Goldman-Rakic 1998).

Notons que les réponses visuelles sont plus fréquentes dans le cortex préfrontal que dans le cortex prémoteur latéral, et que les enregistrements dans le cortex situé au-dessus du sillon arqué montrent des propriétés similaires au cortex préfrontal (Di Pellegrino et Wise 1991).

- Phénomènes attentionnels .

Les réponses sensorielles dépendent en général de paramètres comportementaux. Une augmentation de l'amplitude des réponses visuelles est souvent observée lorsque le stimulus, présent dans le champ récepteur, est aussi une cible pour l'orientation du regard (Wurtz et Mohler 1976, Wurtz et al. 1980, Goldberg et Bushnell 1981, Boch et Goldberg 1989). Un tel phénomène peut s'observer pendant l'observation active d'une image naturelle (Burman et Segraves 1994). Dans le FEF, les activités peuvent aussi être altérées si des stimuli distracteurs sont présentés avec la cible (Schall et al. 1995a). L'augmentation (*enhancement*) semble dissociée d'un pur processus d'attention sélective spatiale. Elle est liée à la production d'une saccade oculaire vers une cible visuelle et refléterait plutôt un contrôle attentionnel du comportement oculomoteur visuellement guidé (Bruce et Goldberg 1985). Au niveau du sillon principal et du cortex préarqué l'augmentation de la réponse visuelle peut être observée lorsque l'on compare l'activité dans une tâche de fixation simple et dans une DRt oculomotrice. Dans la première le stimulus n'a pas de signification comportementale pour l'animal, alors que dans la seconde il indique la position vers laquelle il faudra diriger le regard après le délai de mémorisation qui peut durer plusieurs secondes (Funahashi et al. 1990). Dans ce dernier cas l'augmentation de réponse est considérée comme un phénomène important pour les processus de mémoire active impliqués dans la DRt.

La littérature rapporte des réponses neuronales d'une autre forme liées à la fixation, forcée par la tâche, du regard sur une cible visuelle (Suzuki et Azuma 1977, Joseph et Barone 1987, Barone et Joseph 1989, Schall 1991a, Schlag et al. 1992, Lee et Tehovnik 1995). Ces réponses apparaissent lorsque le regard est fixé sur une cible, et disparaissent lorsque la fixation est rompue (Barone et Joseph 1989). Les données concernant le FEF suggèrent un rôle des cellules de fixation dans le maintien de la position du regard (Hanes et al. 1998). Des cellules de fixation enregistrées dans le SEF montrent ce type de réponse soutenue après l'orientation vers une cible, mais aussi pendant la

poursuite d'une cible en mouvement (Schall 1991a). A la différence des activités liées au stimulus ou au mouvement (Russo et Bruce 1996), les activités de fixation dépendent de positions spécifiques de l'oeil dans l'orbite (Schall 1991a, Schlag et al. 1992, Lee et Tehovnik 1995). De plus certaines anticipent l'orientation de l'oeil vers la position préférentielle, et s'arrêtent avant l'interruption de la fixation (Schall 1991a, Lee et Tehovnik 1995). Elles sont le reflet soit d'un processus d'anticipation et de maintien de la position de l'oeil dans l'orbite, soit de l'orientation de l'attention vers une région de l'espace. La dernière hypothèse est supportée par l'expérience de Bon et Lucchetti (1997) qui suggère que les activités de fixation dans le SEF participent à l'orientation de l'attention.

Dans le cortex préarqué dorsal des cellules de « contexte » ont été décrites dans une tâche séquentielle (Barone et Joseph 1989) (Figure 15B). Ces cellules étaient actives pendant la fixation d'une cible visuelle selon l'état des autres cibles de la séquence, i.e. selon qu'elles étaient déjà utilisées ou devaient être utilisées pour terminer la séquence.

- Signification du stimulus .

Les réponses visuelles dépendent souvent de la signification du stimulus pour le comportement (Kojima 1980, Godshalk et al. 1981, Yajeya et al. 1988, Watanabe 1986, Boussaoud et Wise 1993a). Dans une tâche de go/no-go les activités répondent soit différemment après l'apparition du stimulus, selon le type de réponse motrice que celui-ci instruit, soit en anticipation des stimuli (Pragay et al. 1987, Watanabe 1986, Schall 1991a). L'étude de Sakagami et Watanabe, utilisant une tâche dans laquelle les caractéristiques visuelles ou spatiales des stimuli sont tour à tour pertinentes selon les conditions, montre dans le cortex ventral au sillon principal que l'amplitude des anticipations peut dépendre de la condition dans laquelle se trouve l'animal (Sakagami et Watanabe 1994). Un même stimulus produit aussi différentes activations s'il sert à capter l'attention du singe sur un endroit particulier (stimulus attentionnel), ou s'il instruit la préparation d'un mouvement particulier (stimulus intentionnel) (Boussaoud et Wise 1993a). Toutefois cette discrimination est plus fréquemment rapportée dans le cortex PM dorsal que dans le cortex préfrontal, le cortex PM étant vraisemblablement plus impliqué dans la phase de préparation de l'acte moteur instruit.

Au niveau du sillon principal, les réponses neuronales à un signal « go » pour un

mouvement du bras montrent une relation temporelle mitigée entre stimulus visuel et départ du mouvement (Sawagushi 1987). Ces réponses viennent de cellules autres que celles répondant à un stimulus visuel d'attention qui n'indique pas le départ pour un mouvement. En fait on retrouve une classe particulière d'activités, dites sensori-motrices, qui répondent à la stimulation sensorielle et à l'exécution d'un mouvement, et qui maintiennent parfois cette réponse entre les deux événements (Bruce et Goldberg 1985, Joseph et Barone 1987, Schall 1991a-b). La persistance d'activités dites sensorielles jusqu'à l'aboutissement d'un délai de préparation suggère un processus qui permet de maintenir une instruction, et la préparation d'un mouvement associé, au cours du temps. Il est aussi remarquable que certaines réponses visuelles spécifiques continuent longtemps après l'extinction d'un stimulus ou apparaissent à l'extinction du stimulus, alors qu'aucun mouvement n'est en préparation (O Scalaidhe et al. 1997b). Ces phénomènes peuvent être liés à ceux observés dans les délais de mémorisation de certaines tâches.

CORRELATS DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL - ATTENTION ET PREPARATION DE L'ACTION

Les travaux de Jacobsen montraient que la DRt est une tâche critique pour les animaux ayant subi une lésion du cortex préfrontal, et suggéraient un rôle fondamental de ce cortex dans les processus de mémoire à court terme. Les enregistrements unitaires dans le cortex préfrontal durant l'exécution de DRt ou DA commencèrent avec les travaux de Kubota et Niki (1971) et Fuster (Fuster et Alexander 1971, Fuster 1973). Ceux-ci montrèrent que dans le cortex préfrontal, et notamment dans le cortex du sillon principal et le cortex préarqué, certaines cellules présentent une activité tonique pendant le délai de mémorisation de la DRt et entre les mouvements dans la DA. Ces activités toniques furent rapidement associées aux processus de mémoire à court terme. Par la suite de nombreux expérimentateurs ont utilisé ces tâches pour l'étude de ces processus, utilisant toutefois quelques variantes. Nous ne citerons ici que quelques uns de ces travaux.

La plupart des études montre que certaines des activités toniques pendant le délai sont liées temporellement au stimulus d'instruction, ou à la réponse à fournir après le délai (Niki 1974a-b, Yajeya et al. 1988, Funahashi et al. 1989, Wilson et al. 1993). Elles présentent une diminution ou une augmentation de l'amplitude de décharge à l'approche de la phase de réponse (Fuster 1973,

Fuster et al. 1982, Kojima et Goldman-Rakic 1982, Funahashi et al. 1989, Miller et al. 1996, Chafee et Goldman-Rakic 1998). Ceci suggère qu'une population de cellules est impliquée dans le maintien pendant le délai de l'information présentée et de sa signification comportementale, et qu'une autre population participe à la préparation de l'action correspondante. Certaines cellules présentent toutefois une activation soutenue quelle que soit la durée du délai (Funahashi et al. 1989, Miller et al. 1996).

Notons que la plupart des tâches visuo-spatiales sont construites de telle façon qu'il y a coïncidence entre la localisation de l'instruction et la localisation du but du mouvement. La dissociation dans l'espace de ces deux paramètres montrent que la majorité des activités préfrontales toniques est liée aux caractéristiques spatiales de l'instruction plutôt qu'à celles de la réponse motrice (Funahashi et al. 1993, Di Pellegrino et Wise 1993). L'influence des caractéristiques du stimulus est prépondérante dans le cortex préfrontal par rapport au cortex PM dorsal (Boussaoud et Wise 1993b; mais voir Hasegawa et al. 1998). Les enregistrements pendant le délai d'une DRt spatiale reflètent un codage spatial de l'information, et montrent l'existence de champs mnésiques pouvant intégrer la localisation et l'identité d'un objet (Funahashi et al. 1989, Rainer et al. 1998). Au cours d'un essai de la DRt les activités sont de plus en plus influencées par l'effecteur utilisé (bras ou oeil) jusqu'aux activités liées à la réponse motrice qui sont typiquement sélective de l'effecteur (Carlson et al. 1997). Dans certaines conditions l'activité reflète le but de l'essai, comme par exemple le type de récompense qui est anticipé (Watanabe 1996).

Ces activités de délai sont altérées par la présentation de stimuli distracteurs inattendus (Fuster 1973). De même une erreur de réponse est souvent précédée d'une altération de l'activité de délai (Fuster 1973, Funahashi et al. 1989). Par contre l'activité peut être soutenue sur de longs délais et résister à la présentation de stimuli si ces présentations font partie de la tâche (di Pellegrino et Wise 1993, Miller et al. 1996). Les activités précédant la réponse sont de plus faible amplitude si le protocole est modifié de façon à diminuer la certitude que l'animal peut avoir sur la justesse de son choix, et sont absentes si l'animal ne peut pas du tout prévoir la bonne réponse à produire (par exemple dans une simple tâche de temps de réaction) (Niki 1974a, Quintana et Fuster 1992). Ces caractéristiques vont dans le sens d'un rôle

de ces activités dans les processus de mémoire mais aussi dans ceux de préparation d'un acte moteur.

Plusieurs études ont montré que les activités de délai participant aux tâches spatiales ou non spatiales pouvaient se retrouver dans les mêmes régions du cortex dorsolatéral, ne pouvant donc réellement confirmer une hétérogénéité dépendante de la modalité des informations mémorisées (Fuster et al. 1982, Yajeya et al. 1988, Quintana et al. 1988). Des protocoles plus évolués ont montré que les activités de délai du cortex dorsolatéral pouvaient intégrer des informations spatiales et visuelles (Rao et al. 1997, Rainer et al. 1998). Ces résultats peuvent toutefois s'interpréter comme le résultat d'une interaction entre un système spatial et un système visuel dont la ségrégation ne serait pas absolue, ou comme l'effet de l'apprentissage qui, on le sait, influe sur l'organisation du cortex préfrontal (Ungerleider et al. 1998). De plus certains auteurs soulignent que les activités de délai de la région ventrale du cortex préfrontal sont peu liées à la mémorisation de l'instruction dans les DRt spatiales (Wilson et al. 1993).

- DRt et autres structures .

Les cortex inférotemporal, pariétal, le noyau MD du thalamus et l'hippocampe sont des structures impliqués dans la DRt (Alexander et Fuster 1973, Fuster et al. 1985, Quintana et Fuster 1992, Friedman et Goldman-Rakic 1994, Miller et al. 1996, Chafee et Goldman-Rakic 1998). Avec le cortex préfrontal ces structures interagissent pendant la performance de la DRt et montrent les mêmes types d'activités unitaires (Figure 14). Toutefois il semble que le cortex préfrontal participe plus particulièrement à la fonction cognitive critique de la DRt et soit sensible aux variations de difficulté de la tâche (Friedman et Goldman-Rakic 1994, Miller et al. 1996).

- Mémoire de travail .

La question reste ouverte quand à la nature exacte des activités de délai. De façon étonnante, il a été observé que beaucoup d'entre elles sont aussi présentes dans le délai d'une tâche qui n'implique pas une mémorisation (Kojima et Goldman-Rakic 1984). Bien que ce genre de contrôle soit rare dans la littérature (noter l'absence dans Funahashi et al. 1989), il pose la question, notamment pour les tâches spatiales, du lien entre activité de délai et attention sélective spatiale. L'orientation de l'attention sur la zone de réponse, et la préparation du mouvement vers cette zone pourraient rendre compte d'une activation pendant le délai de mémorisation. Il reste néanmoins que les activités décroissantes ou

croissantes au cours du délai sont surtout dépendantes de l'instruction mémorisée. Certaines activités croissantes peuvent donc être plutôt reliées au processus de mémoire prospective (rétention d'une information pour une action future) (Miller et al. 1996). De plus un système participant à l'orientation d'une attention sur des représentations internes et à leur manipulation pour organiser l'action, ainsi qu'au contrôle des interférences externes ou internes, doit aussi participer à l'orientation attentionnelle sur une information environnementale nécessaire à l'action. Ces processus mnésiques et attentionnels dévolus à l'organisation du comportement sont intégrés dans le processus de mémoire de travail. Les activités de délai seraient donc le corrélât neuronal du processus de mémoire de travail impliqué dans la simple tâche DRt (Funahashi et al. 1989, Miller et al. 1996).

ACTE MOTEUR

La caractéristique la plus marquante des activités préfrontales temporellement liées à l'acte moteur est, nous l'avons vu, leur caractère anticipatoire. Elles peuvent apparaître plusieurs secondes avant le déclenchement de l'acte moteur (Fuster 1997). Les activités anticipatoires sont aussi plus fréquentes dans le SEF que dans le FEF, ce qui pourrait être expliqué par les différences de connectivité de ces deux régions avec l'aire 46.

Les activités précédant ou suivant l'acte moteur peuvent aussi être de courte durée, et ressembler à celles observées dans d'autres zones du cortex frontal. Elles sont observables dans la plupart des tâches expérimentales, même les plus simples (Sawaguchi 1987, Funahashi et al. 1991). Des activités peuvent aussi apparaître pour un non-mouvement dans la tâche de go/no-go (Watanabe 1986). Notons que beaucoup de cellules préfrontales montrent une réponse à la fois à l'instruction et à la réponse motrice (Chafee et Goldman-Rakic 1998). Ce fait peut être interprété dans le cadre de la fonction d'association entre instruction et réponse, ainsi que des processus attentionnels impliqués dans les deux périodes (Fuster 1997).

Une dissociation doit être faite entre cortex préfrontal oculomoteur (i.e. aires 46 et 8A du gyrus), SEF, et FEF. Le premier intervient principalement dans les processus de contrôle (*monitoring*), dans la préparation, et l'orientation de l'attention contemporaine du mouvement. Néanmoins son intervention critique n'apparaîtrait que sous certaines contraintes cognitives (Sawaguchi 1987, Boch et Goldberg

1989, Fuster 1997). De plus le rôle de l'aire 46 dans la motricité n'est toujours pas clair, surtout en ce qui concerne son rapport avec des effecteurs particuliers.

Le SEF et le FEF pourraient participer aux processus de sélection et de prise de décision pour le déclenchement de l'acte moteur, i.e., la saccade (Schall 1991b, Schall et al. 1995a, Schlag-Rey et al. 1997). De plus, les propriétés anatomiques et physiologiques dissocient SEF et FEF. Les activités du SEF dépendent non seulement de la production d'une saccade oculaire mais aussi de la production d'un mouvement du bras, combiné ou non au mouvement de l'oeil (Mann et al. 1988, Mushiaké et al. 1996). Ces caractéristiques d'équivalence ou de combinaison motrice, ainsi que la participation du SEF aux mécanismes d'apprentissage, en font une aire non-primaire à la différence du FEF (Chen et Wise 1995b).

SEQUENCES

Des versions séquentielles de la DRt ont permis de mettre en évidence la possibilité d'un codage spatio-temporel dans les délais de mémorisation (Barone et Joseph 1989, Funahashi et al. 1997). Barone et Joseph décrivent particulièrement un type de cellule nommé « tonique visuel » dont l'activité, présente entre la présentation d'une cible et l'orientation vers cette cible, dépendait du rang de celle-ci dans la séquence. Un exemple est donnée dans la figure 15A. Dans cette étude, la position exacte des cibles n'était pas l'élément principal à mémoriser puisque ces cibles étaient toujours présentées au moment de la réponse. Par contre l'ordre dans lequel elles devaient être touchées était une information essentielle pour réaliser la tâche, et les activités enregistrées pourraient être interprétées comme le corrélât neuronal de la mise en mémoire active d'un plan oculomoteur séquentiel. Ces mêmes auteurs mirent en évidence les activités de cellules particulières, nommées "context cells", apparemment liées à l'évolution du plan oculomoteur au cours de son exécution (voir plus haut). Ces résultats confortent l'hypothèse d'un rôle du cortex dorsolatéral dans l'organisation temporelle du comportement. Le cortex du sillon principal, le cortex de la partie supérieur du sillon arqué, et le DMFC, montrent des activités spécifiques des comportements séquentiels (Barone et Joseph 1989, Mushiaké et al. 1991, Kettner et al. 1996, Funahashi et al. 1997). Peu de données sont actuellement disponibles sur les différentes contributions de ces différentes aires. Selon le modèle proposé par Fuster la représentation des

séquences motrices serait étagée sur plusieurs niveaux, du plus abstrait au plus proche de l'effecteur et de l'exécution motrice (Fuster 1997, voir aussi Tanji 1996). Le cortex préfrontal pourrait permettre la représentation la plus abstraite des programmes moteurs ou schémas d'action (Fuster 1997, p143 et 226). La représentation abstraite d'une séquence motrice peut être considérée comme un schéma qui prend en compte à la fois l'information utilisée pour sa construction, les contraintes temporelles, et le but final de la séquence d'actes.

ERREURS, RECOMPENSES, ET APPRENTISSAGE.

Les signaux relatifs aux erreurs et aux récompenses lors de différentes tâches sont retrouvés dans presque toutes les régions du cortex frontal/préfrontal: cingulaire, orbitofrontale, convexité inférieure, dorsolatérale et DMFC (Niki 1981, Kubota 1982, Niki et Watanabe 1979, Rosenkilde et al. 1981, Sawagushi 1987, Mann et al. 1988, Watanabe 1989, Barone et Joseph 1989).

Certaines activités phasiques ou toniques suivent la récompense en situation de comportement, i.e., lorsque la récompense est la conséquence d'essais effectués correctement mais pas lorsque la récompense est donnée indépendamment du comportement de l'animal (Niki et Watanabe 1979, Niki 1981, Kubota 1982). On peut ainsi dissocier les activités liées plus spécifiquement aux aspects sensoriels et motivationnels de la récompense, et d'autres plutôt liées au processus de renforcement (Watanabe 1989). Certaines activités montrent d'ailleurs une différence selon la réponse comportementale qui a été récompensée.

Les activités d'anticipation de la récompense sont retrouvées aussi dans les tâches à réponse différées où, dans la période d'instruction, on présente à l'animal le type de récompense (raisin, pomme, chou) qu'il va retrouver après le délai (Watanabe 1996). Les activités toniques pendant le délai codent le type de récompense. Il en est de même pour des activités d'anticipation de la récompense qui dépendent en plus des modalités de la tâche (réponse différée simple, réponse différée utilisant un stimulus associé à une récompense particulière). Ces activités montrent donc dans le cortex préfrontal (aire 46 et 8A) une anticipation du but d'une action (i.e. la récompense).

La plupart des activités liées aux erreurs apparaissent aussi dans les essais corrects où

la récompense est omise (Niki et Watanabe 1979, Watanabe 1989). Ces activités peuvent être qualifiées de non-renforcement et pourraient permettre l'inhibition d'un comportement. Il est aussi possible d'isoler des activités d'erreurs indépendantes de l'absence de récompense, qui peuvent donc être considérées comme un signal de reconnaissance d'erreur ou d'évaluation de la justesse d'une réponse (Watanabe 1989).

- Apprentissages .

Kubota et Komatsu (1985) ont tenté d'évaluer l'évolution des activités unitaires dans le cortex préfrontal latéral (aire 46 et 8A) au cours de l'apprentissage d'une tâche visuelle de go/no-go. Les enregistrements sont faits sur plusieurs singes pour trois niveaux d'apprentissage (50-63%, 60-83% et >85% de réponses correctes). Malgré les biais importants qui peuvent intervenir dans de telles expériences (variabilités inter-individuelles, biais d'échantillonnage), les résultats restent très intéressants. En premier lieu les auteurs rapportent que la quantité de cellules liées à la tâche rencontrées au cours des descentes d'électrode semble augmenter avec le niveau d'apprentissage. Cela concerne en partie les cellules liées aux erreurs et aux essais corrects, et tout particulièrement celles qui combinent des réponses pendant l'essai (pour l'instruction ou le mouvement) à une réponse à la fin de l'essai (récompense ou erreur).

Une autre méthode permettant d'étudier les mécanismes d'apprentissage consiste à étudier l'activité d'un neurone pendant que l'animal apprend une nouvelle association entre un stimulus et une réponse comportementale (e.g., go/no-go). Ce type d'expérience permet en plus de comparer les activités entre nouvelles associations et associations connues. Les enregistrements dans l'aire 46 caudale, le cortex préarqué et l'aire 6Dr montrent que les activités neuronales différencient de plus en plus les essais au cours de l'apprentissage (Niki et al. 1990). La mise en place de telles différenciations est aussi visible lors d'une inversion (*reversal*) des associations, et est corrélée au taux de performance de l'animal. Notons que la différenciation peut n'apparaître qu'une fois la performance optimale atteinte, suggérant ainsi que d'autres structures puissent intervenir dans les étapes précoces de l'apprentissage (Niki et al. 1990).

Les modifications neurophysiologiques lors de l'apprentissage ont été plus finement étudiées au niveau du DMFC et de SEF en particulier (Mann et al. 1988, Mitz et al. 1991, Chen et Wise 1995a-b, 1996). Mann et al. montrent qu'après un entraînement intensif d'un animal dans une tâche oculomotrice utilisant deux cibles

particulières, les saccades évoquées par microstimulation du DMFC évoquent majoritairement des saccades vers les régions de l'espace correspondant à ces cibles. Après 1 à 3 jours d'entraînement (2000 à 6000 essais) avec deux autres cibles, les stimulations évoquent plutôt des saccades dirigées vers ces nouvelles positions. L'organisation fonctionnelle du cortex étudié dépend donc de l'apprentissage de l'animal. Lors de l'apprentissage d'associations visuo-motrices trois types principaux d'évolution de l'activité neuronale ont été observés dans le SEF (Chen et Wise 1995a-b). Les activités *apprentissage-sélectives* sont présentes lorsque l'animal est confronté à un nouveau stimulus instructionnel, et doit rechercher vers quelle cible orienter son regard en association avec cette instruction. En générale les cellules présentant de telles activités restent silencieuses face à une association déjà connue. Le deuxième type est nommé *apprentissage-dépendantes*. Ces cellules deviennent actives après un certain niveau d'apprentissage pour une nouvelle association, et sont actives pour des associations déjà connues. Le dernier type est dit *apprentissage-statique* et correspond à des activités qui diffèrent entre associations nouvelles et associations connues même à la fin de la période d'apprentissage (Chen et Wise 1995b). Ces travaux confortent l'idée que les traitements au sein du cortex, et probablement que les relations entre structures du système nerveux, se modifient lorsqu'une tâche devient plus automatique ou plus habituelle. Un réseau particulier, comprenant dans cette étude les cellules apprentissage-dépendantes (et peut-être) les cellules apprentissage-statiques, participe à la mise en place de nouvelles règles comportementales. Pour renforcer cette idée, les auteurs montrent qu'en comparaison du SEF, le FEF présente beaucoup moins d'activités modulées au cours de l'apprentissage. Notons que, dans cette étude, la mise en place de nouvelles associations se fait par l'utilisation d'une recherche par essai-erreur et concerne donc un apprentissage actif.

CONCLUSIONS

Les enregistrements unitaires dans les aires 46, 8A et 6Dr (SEF particulièrement) montrent que ces structures participent aux processus de sélection des cibles, et de mémoire de travail nécessaires à l'organisation de comportements complexes temporellement étendus. Des indices électrophysiologiques de processus attentionnels ont été mis en évidence dans les

régions oculomotrices frontales. Ces mécanismes concernent la sélection de cibles pour le regard ou l'orientation de l'attention dans l'espace. La coexistence des mécanismes attentionnels et oculomoteurs pose question sur leur interdépendance. L'orientation de l'attention et l'orientation du regard pourraient impliquer un même programme moteur, autrement dit l'orientation de l'attention dans l'espace serait le résultat de la programmation d'une orientation oculomotrice potentielle mais non exécutée (Rizzolatti et al. 1987, Rizzolatti et Craighero 1998). Le processus de mémoire de travail spatiale, intimement lié à l'attention, est contrôlé par le cortex préfrontal. Cela concernerait principalement le maintien actif d'informations absentes de l'environnement.

L'organisation fonctionnelle de ces régions se modifie au cours d'apprentissages, fait qui souligne leur participation à la flexibilité du comportement. Les activités d'erreur et de récompense doivent refléter une partie des mécanismes de renforcement nécessaires à cette flexibilité. Les mécanismes d'attention, d'apprentissage et de mémoire de travail impliquent les réseaux formés entre cortex frontal et cortex postérieurs, ainsi qu'entre cortex frontal et structures sous-corticales (notamment striatum et thalamus).

3.2 Etudes fonctionnelles chez l'Homme

Outre les fonctions de langage, l'attention et la mémoire de travail sont les points centraux des nombreuses études par imagerie du rôle du cortex frontal chez l'Homme. Les problèmes de localisation des fonctions sont évidemment au cœur de ces études qui ont permis d'isoler les régions oculomotrices frontales, et plusieurs subdivisions fonctionnelles au sein du cortex préfrontal. Souvent, là encore, le parallèle avec les données expérimentales obtenues chez l'animal est fructueux.

CENTRES OCULOMOTEURS ET ATTENTION

La production de saccades volontaires, visuellement guidées ou non, induit une activation (augmentation du débit sanguin) d'une région localisée à la limite entre gyrus précentral et gyrus préfrontal médian (Melamed et Larsen 1978, Fox et al. 1985, Paus et al. 1993, Petit et al. 1993). Cette région est assimilée au FEF défini chez le singe. Parallèlement on observe une activation dans le territoire de la SMA (subdivisée actuellement en preSMA et SMA), antérieure au territoire activé pour les mouvements de la main, et qui semble correspondre au SEF. La revue de

plusieurs études a permis à T. Paus d'observer que le FEF est placé chez l'Homme en arrière du sillon précentral, et donc selon la carte de Brodmann dans l'aire 6 plutôt que dans l'aire 8 (Paus 1996). L'activation du FEF n'intervient pas particulièrement dans les tâches cognitives mais simplement lorsque des saccades doivent être effectuées. Ceci confirme les observations faites dans les cas de lésions restreintes de la région du FEF (voir C. 2.2). Ces mêmes structures, ainsi qu'une partie du cortex cingulaire antérieur, sont activées pendant la fixation d'une cible imaginaire, et la production de séquences de saccades (Petit et al. 1995, 1996).

L'étude de Corbetta et al., combinant IRMf et représentation aplanie du cortex cérébral, compare les activations lors de l'orientation spatiale de l'attention sans mouvement des yeux, et lors de l'orientation du regard (Corbetta et al. 1998). Un recouvrement anatomique très précis des zones activées est observé au niveau du sillon temporal supérieur, du sillon intra-pariétal, du sillon précentral (FEF) et du gyrus frontal médian (SEF). Le recouvrement des activations ne signifie pas fonctionnement identique puisque les neurones d'une même région peuvent participer différemment à plusieurs tâches, mais va tout de même dans le sens d'un partage anatomique et fonctionnel entre orientation de l'attention et orientation du regard (Corbetta et al. 1998, Rizzolatti et Craighero 1998). D'autres études ont mis en évidence une activation des aires oculomotrices frontales lors de tâches attentionnelles (Coull et Nobre 1998).

Il faut noter que l'étude de Corbetta et al. ne met en évidence qu'une très faible activation de la région 9/46. Par contre, dans des tâches qui demandent la combinaison entre attention soutenue et détection de cibles spécifiques parmi un flot continu, les activations correspondant aux aires 46 et 9 apparaissent (Coull et al. 1996). Cette activation est présente lorsque la tâche est construite pour impliquer la mémoire de travail.

MEMOIRE DE TRAVAIL

La révélation et la caractérisation d'un corrélat neurobiologique du processus de mémoire de travail implique, selon les modèles développés actuellement, de mettre en évidence une activation pendant les DRt, de faire apparaître une dépendance à la difficulté de la tâche, et de définir si cela implique une ou plusieurs régions selon les différents paramètres utilisés dans les tâches.

- Modalités en mémoire de travail .

La première hypothèse est que le cortex dorsolatéral (aire 9/46 dans le gyrus frontal moyen), ou qu'au moins une subdivision, latéralisée ou non, doit participer à l'exécution des DRt spatiales. Bien que cette hypothèse soit simple à formuler, elle a été difficile à confirmer ou à infirmer. En effet certains auteurs observèrent, pour des DRt spatiales, une activation de l'aire 47/12 mais pas de 9/46, ou aucune activation préfrontale (Jonides et al. 1993, expérience 1 de Smith et al. 1995, Courtney et al. 1996). D'autres expériences semblent toutefois mettre en évidence l'activation de 9/46 dans les DRt spatiale (expérience 2 de Smith et al. 1995, Baker et al. 1996b, McCarthy et al. 1996, Owen et al. 1998). Par ailleurs, l'activation de 9/46 est aussi observée dans des versions non spatiales de DRt (Baker et al. 1996b, Courtney et al. 1996, Owen et al. 1998). La latéralisation des activations varie aussi selon les protocoles.

La variabilité des résultats peut être liée à deux paramètres. Le premier est la résolution spatiale des techniques d'imagerie utilisées. En effet, en utilisant l'IRMf, technique plus précise que la TEP, certains auteurs ont mis en évidence une région spécialisée pour une DRt spatiale (Courtney et al. 1998). Cette région située au niveau du sillon frontal supérieur serait, toute proportion gardée, plus caudale et dorsale que la région du sillon principal chez le singe qui semble critique pour les DRt spatiales. Notons tout de même que d'autres auteurs ont montré une activation proche de cette région dans une tâche attentionnelle (Corbetta et al. 1993).

Le second paramètre n'est pas exclusif du premier et concerne la difficulté de la tâche et les processus mis en jeu pour la résoudre. En effet l'accroissement de la charge en mémoire de travail induit une augmentation de l'activation du cortex du gyrus frontal moyen (Braver et al. 1997, Manoach et al. 1997). L'apparition d'une activation du gyrus frontal moyen pourrait correspondre à l'augmentation de charge en mémoire de travail ou au recrutement d'un processus particulier.

- Différents systèmes de traitement d'information .

Pour augmenter la charge en mémoire de travail les expérimentateurs utilisent un protocole nommé tâche *n-back*. Cette tâche consiste à présenter une liste d'items (cible spatiale, objet, ou lettre) de façon continue. Le sujet doit pour chaque item (essai) détecter s'il est identique à celui présenté *n* rangs avant. *n* peut prendre les valeurs de 0 à 3. Pour *n=0* (tâche contrôle) le

sujet répond lorsque l'item présent correspond à une cible spécifiée avant le début de la tâche, pour *n=1* le sujet doit détecter si l'item est identique à celui présenté dans l'essai précédent, pour *n=2* s'il est identique à celui présenté deux rangs avant, etc. Pour *n* supérieur à 1 le sujet doit constamment manipuler et remettre à jour une information en mémoire de travail, alors que pour *n = 1*, si le délai entre essais n'est pas trop long comme dans une DRt classique, le processus de manipulation et de remise à jour en mémoire de travail n'est pas nécessaire. Ce processus est, selon M. Petrides, celui qui met en jeu le gyrus frontal moyen i.e. l'aire 9/46. Il semble que les expériences utilisant la tâche *n-back* supportent cette hypothèse (Cohen et al. 1997). Ce processus de contrôle et de manipulation en mémoire intervient dans les tâches de mémoire de travail les plus complexes comme la tâche d'auto-organisation des choix, le test de la Tour de Londres, ou la tâche développée par A. Owen (Baker et al. 1996a, Owen et al. 1996b, voir C. 2.2). De plus l'aire 9/46 serait impliquée quelle que soit la modalité de l'information traitée (Petrides 1995b). C'est ce qui a été montré dans différentes études (Petrides et al. 1993, Owen et al. 1996b, Owen 1997, Owen et al. 1998). Celles-ci dissocient des activations situées au niveau de l'aire 8, spécifiques de tâches conditionnelles, et des activations situées au niveau de l'aire 47 (cortex ventrolatéral), liées au stockage d'informations en mémoire de travail et à leur simple utilisation (voir aussi D. 2.3). Les auteurs montrent la dissociation entre cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral dans les expériences suivantes: 1) lors du test de Corsi, dans lequel parmi 8 cibles 5 sont successivement désignées au sujet qui doit, immédiatement après, désigner ces mêmes 5 cibles, la seule activation préfrontale observée se trouve au niveau des aires 47 et 45 ; 2) par contre, on peut observer une activation du cortex ventrolatéral et de l'aire 9/46 lors d'une tâche où la présentation successive de 3 cibles isolées est suivie d'un délai de mémorisation et d'une phase de réponse dans laquelle le sujet doit retrouver les trois cibles parmi 8 (Owen et al. 1996b). L'aire 9/46 est aussi activée lors d'une double tâche (D'Esposito et al. 1995).

APPRENTISSAGE - ROUTINE VERSUS NON ROUTINE

Comme nous l'avons vu cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal dorsolatéral sont généralement activés dans les mêmes

conditions, i.e., lorsque celles-ci impliquent une sélection libre des mouvements, une attention soutenue sur leur exécution (go/no-go, ou autres), un apprentissage explicite, etc. (B. 4.2). Le cortex préfrontal dorsolatéral semble intervenir particulièrement dans les tâches non routinières qui demandent l'élaboration de nouvelles stratégies motrices. Le passage d'une tâche non routinière à une tâche routinière provoque un déplacement des activations. Lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence de mouvements, il est possible d'observer une activation du cortex préfrontal dorsolatéral (aires 10, 9/46), de la preSMA, du cortex cingulaire antérieur (aires 32 et 24), du cortex prémoteur latéral, et du cervelet (Jenkins et al. 1994, Juepner et al. 1997a-b). L'IRMf permet d'observer, au cours de l'apprentissage, une diminution d'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et une augmentation d'activité du cortex pariétal (Sakai et al. 1998). L'activité du cortex préfrontal, et celle du cortex cingulaire antérieur, dans la situation d'apprentissage par essai-erreur sont supérieures à celles observées dans les situations de libre sélection du mouvement ou d'attention portée sur l'action (Juepner et al. 1997a-b). L'activation différentielle pourrait être due au fait que dans l'apprentissage, et à la différence des autres conditions, le sujet doit contrôler et mémoriser les conséquences de ses choix, et adapter ses réponses en conséquence (Juepner et al. 1997b). Notons toutefois que la période d'adaptation et de changement de stratégie dans le WCST induit de façon constante une activation (en IRMf) du cortex du sillon frontal inférieur mais pas du cortex de l'aire 9/46 située sur le gyrus frontal médian (Konishi et al. 1998, mais voir l'étude par TEP de Berman et al. 1995).

CONCLUSION

Les activations observées dans les DRt spatiales classiques, dans les tâches d'orientation d'attention, ou lors d'apprentissage de séquences impliquent différentes aires frontales, comparables jusqu'à un certain point à celles étudiées chez le singe. Les homologues du FEF et du SEF sont retrouvés chez l'Homme, avec des caractéristiques topographiques et fonctionnelles assez similaires. Seules quelques études parmi celles revues ici rapportent une activation spécifique de l'aire 8 (voir Petrides et al. 1993, Dehaene et al. 1996).

Certaines disparités apparaissent tout particulièrement en ce qui concerne l'aire 9/46. Nous n'insisterons pas sur l'écart phylogénétique entre Homme et singe qui, bien qu'évident, n'est

pas intégré dans l'interprétation de certaines données expérimentales. L'hétérogénéité anatomique et fonctionnelle de cette aire chez le singe, et chez l'Homme, doit aussi être prise en compte pour établir une comparaison précise (Petrides et Pandya 1994, Buckner et al. 1995). Il semble que l'emploi de tâches complexes, ou plutôt de contraintes cognitives (charge en mémoire de travail par exemple), soit nécessaire pour observer à coup sûr une activation de 9/46 chez l'Homme. Peu d'études chez le singe ont été faites dans ce cadre (voir Petrides 1995 pour de tels protocoles).

D. Des théories et modèles

Ce paragraphe décrit brièvement quelques uns des modèles de fonctionnement du cortex frontal/préfrontal et des processus nécessaires au raisonnement et à la résolution de problèmes.

1. Processus exécutifs: hétérogénéité du CPF

Le *fonctionnement exécutif* se réfère aux mécanismes conscients ou non-conscients qui permettent d'optimiser le comportement lorsque les situations requièrent la formulation de nouveaux plans d'actions, et la sélection et l'exécution de séquences de réponses appropriées (Stuss et Benson 1987, Robbins 1998). Plusieurs composants y sont inclus:

- la mémoire de travail (maintien actif temporaire de l'information)
- le tri des ressources attentionnelles
- l'inhibition des réponses non appropriées
- le contrôle du comportement relativement aux états affectifs ou motivationnels

Ces fonctions exécutives sont-elles la conséquence d'interactions de différents systèmes cognitifs ou proviennent-elles d'un seul système contenant éventuellement plusieurs composants? Les tentatives d'attribuer ces fonctions uniquement au cortex frontal ont échoué. Toutefois il est certain que le cortex frontal joue un rôle fondamental.

T.W. Robbins développe l'idée que différentes subdivisions du cortex préfrontal sont fondamentales pour l'expression de différents processus exécutifs (Robbins 1998). Les études menées chez le marmoset montrent qu'une région du cortex préfrontal (ventral/orbital) intervient dans la capacité à changer, à inhiber, une

marque affective associée à un comportement, changement qui permet l'adaptation dans une situation de *reversal* (Dias et al. 1996a-b). La région latéral/dorsal permet de changer, d'inhiber, un comportement pour pouvoir répondre ou orienter l'attention sur les différentes dimensions ou catégories d'objets de l'environnement. D'une certaine façon, le système est organisé hiérarchiquement, mais il permet surtout un traitement en parallèle d'informations dans différentes zones du cortex préfrontal. Le rôle du préfrontal est ici fondamental dans les processus de sélection des réponses.

2. Mémoire de travail

La mémoire de travail, définie par Baddeley, se réfère au stockage temporaire de l'information en connexion avec des tâches cognitives comme la lecture, la résolution de problème et l'apprentissage (Baddeley 1983). Le modèle de la mémoire de travail comprend un module exécutif central qui permet la coordination d'informations produites par des systèmes esclaves (Figure 16). La mémoire de travail est donc l'alliance de différents systèmes séparés mais interactifs. Le système central exécutif fonctionne comme un système de capacité attentionnelle limitée qui remplit des fonctions de sélection et de contrôle. Les systèmes esclaves sont « modalité-spécifiques ». On citera par exemple le 'carnet visuo-spatial' qui permet le stockage temporaire d'informations visuo-spatiales. La boucle articuloire permet le stockage d'informations verbales. Ce modèle issu de la psychologie cognitive est à l'origine d'autres conceptions, parfois proches, développées en neurosciences.

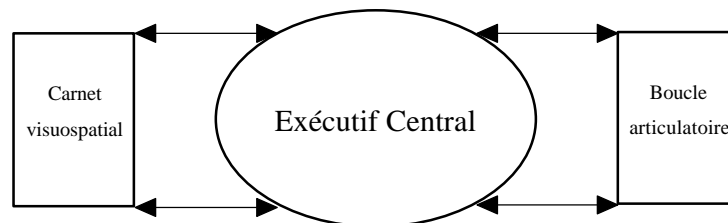


Figure 16. Représentation simplifiée du modèle de mémoire de travail (Baddeley 1983)

2.2 Modèle des domaines multiples (Goldman-Rakic 1987, 1995)

Le modèle de mémoire de travail développé par P.S. Goldman-Rakic est basé sur des données anatomiques et fonctionnelles, et

fonctionne, sur plusieurs points, différemment de celui de Baddeley. La mémoire de travail est ici un processus, et correspond à une mémoire active.

La thèse de Goldman-Rakic est que les subdivisions du cortex préfrontal sont les pièces maîtresses de centres exécutifs. Ceux-ci traitent des informations de modalités spécifiques et permettent d'organiser le comportement sur la base de représentations maintenues actives (Goldman-Rakic 1987). L'auteur souligne l'importance d'une organisation du comportement sur la base de représentations de l'environnement plutôt que sur la base d'informations directement accessibles dans l'environnement. Le cortex du sillon principal est pris comme modèle expérimental pour l'étude d'un centre exécutif, qui dans ce cas permet la gestion d'informations spatiales.

Le maintien actif de l'information, ou mémoire de travail, serait permis par la connectivité réciproque entre cortex frontal et cortex postérieur associatifs, dont l'interaction constitue l'élément constitutif de l'exécutif central. A ce point le modèle diffère de celui de Baddeley puisque le centre exécutif pluri-modal et indépendant est rejeté pour être remplacé par plusieurs sous-unités de modalités spécifiques (système dorsal: informations spatiales, système ventral: informations relatives à l'objet) interagissant avec les aires sensorielles et motrices correspondantes (Goldman-Rakic 1995). L'auteur souligne la place centrale du cortex préfrontal dans les larges réseaux de structures impliqués d'une part dans la gestion des informations mnésiques (avec notamment les structures limbiques) et d'autre part dans la sélection et la suppression d'actes moteurs (avec les structures corticales et sous-corticales motrices) (Goldman-Rakic 1988, Goldman-Rakic et al. 1992).

Le modèle de domaines multiples développé ici distribue les fonctions d'attention, d'affect, de sélection de l'action, dans différentes structures. Celles-ci appartiennent à des réseaux caractérisés par la modalité de l'information traitée. Les voies dorsale et ventrale du traitement de l'information visuelle sont deux réseaux parallèles qui illustrent ce modèle (Figure 12). Dans ces réseaux, les subdivisions du cortex préfrontal permettent le processus fondamental de mémoire de travail (Goldman-Rakic 1998).

2.3 Spécialisations fonctionnelles (Petrides 1995)

L'hypothèse de Petrides est centrée sur la répartition, à l'intérieur du cortex frontal, de

systèmes spécialisés pour le traitement d'informations mémorisées quelle que soit leur modalité (Petrides 1995b, Petrides 1996, 1998). Elle est fondamentalement opposée à celle de Goldman-Rakic. Le modèle proposé est en partie hiérarchique, et comprend deux étages. Le premier concerne le cortex dorsolatéral moyen (aires 46 et 9 moyennes sur l'axe rostro-caudal). C'est un système spécialisé pour le contrôle (*monitoring*) et la manipulation d'informations (événements ou actes moteurs, passés ou intentionnels) en mémoire de travail. Le contrôle et la manipulation constituent un processus supérieur à la simple attention portée sur une information en mémoire. Il permet notamment l'organisation et la formation des plans d'actions les plus complexes. Petrides souligne que la prépondérance des liens anatomiques entre cortex pariétal postérieur et cortex dorsolatéral ne permet pas uniquement les réponses spatiales, mais aussi la représentation et la manipulation des relations temporelles nécessaires à l'organisation des plans d'action de haut niveau (Petrides 1994).

Le deuxième étage concerne le cortex ventrolatéral (aires 47/12, 45 et la partie ventrale de 46) et est spécialisé dans le rappel actif (mais pas le rappel automatique) d'informations à partir des aires postérieures associatives, et dans la comparaison des informations. Cette hypothèse est principalement basée sur les expériences de lésion chez le singe et d'imagerie fonctionnelle chez l'Homme (Petrides 1995a, Owen et al. 1996b). A cette dissociation dorso-ventrale s'ajoute le rôle du cortex orbital dans l'encodage de stimuli nouveaux (Petrides 1995b).

Il faut souligner que cet auteur isole (et décrit la fonction) d'une région particulière du cortex dorsolatéral (*mid-dorsolateral*) qui exclut la partie postérieure du cortex du sillon principal. Cette région « *mid-dorsolateral* » fut aussi individualisée en cytoarchitecture (Petrides et Pandya 1994, voir II-A. Figure 10). Par ailleurs, Petrides n'exclut pas, dans chacune des parties ventrale et dorsale, d'autres subdivisions liées à la modalité d'information (Petrides 1998).

3. Organisation temporelle du comportement (Fuster 1997, 3^{ème} édition)

Fuster assigne au cortex préfrontal un rôle fondamental dans l'organisation temporelle du comportement. Cette fonction globale, d'ordre supérieur, naît du fonctionnement de plusieurs processus cognitifs dont le cortex préfrontal est

le substrat neuronal. Ces processus fondamentaux sont: 1) la mémoire à court terme (mémoire de travail), 2) l'attention motrice ou programmation et préparation, et 3) le contrôle inhibiteur des interférences. Ces fonctions sont réalisées en interaction avec d'autres structures, mais elles marquent la spécialisation du cortex préfrontal pour l'organisation temporelle du comportement.

L'organisation du cortex frontal est hiérarchique et parallèle, composée de hiérarchies spécifiques de chaque domaine moteur (squelettique, oculaire, et langage). Le cortex préfrontal est au sommet de ces hiérarchies. Fuster l'illustre par le cycle perception-action dont les voies (perception et action) sont en interaction.

Il en est de même pour les représentations ou mémoires motrices: élémentaires et liées aux effecteurs dans les cortex primaires, complexes et abstraites dans le cortex préfrontal. Nous nous concentrerons ici sur un point qui concerne la structure de l'action: Fuster décrit une *gestalt*

temporelle dont la cohérence ne vient pas uniquement de la contiguïté temporelle des éléments mais de leur rapport commun au but de l'action. La gestalt temporelle est composée aussi bien d'éléments sensoriels que moteurs. La représentation centrale de cette gestalt de l'action est le schéma, une représentation abstraite du plan d'action qui ne contient pas tout les éléments du plan mais quelques uns dont particulièrement, à un certain degré, le but. Le cortex préfrontal représente les nouveaux schémas et plans d'action et permet leur exécution (Fuster 1997, p.227). Les schémas décrits sont similaires à ceux proposés par K.S. Lashley, en opposition aux chaînes associatives. Ils apportent l'ordre et la signification nécessaires au contrôle de l'action (Lashley 1951). Le déroulement de la structure du comportement est rendu possible par l'existence de liens entre chaque acte individuel, entre chaque acte et le schéma, et entre chaque acte et le but (Fuster 1997, Figure 17).

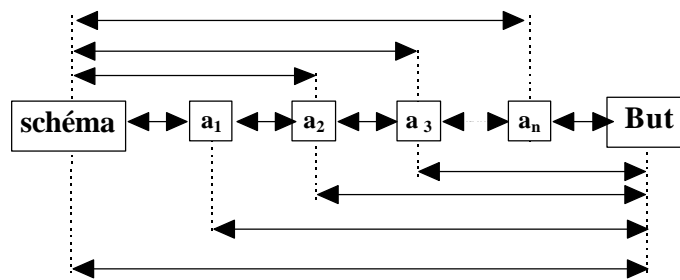


Figure 17. Succession d'actes (a_1, \dots, a_n) qui constituent la structure comportementale. Les flèches indiquent les dépendances temporelles entre les différents éléments. (D'après Fuster 1997)

Tout ces éléments sont étudiés sous leur forme la plus réduite dans la tâche avec délai. L'ensemble des événements neurophysiologiques que nous avons décrits (C.4), et qui caractérisent la fonction du cortex frontal/préfrontal, participent à l'intégration temporelle du comportement: les activités neuronales observées sont le corrélat de la fonction de mémoire rétrospective, de la fonction prospective d'anticipation ou préparation, et de la fonction de protection ou de contrôle des interférences, fonctions qui sont en partie schématisées dans la figure C.4 (Fuster 1997, p.230).

4. Gestion des règles guides du comportement (Wise, Murray et Gerfen 1996)

Sur la base d'une revue des données neurobiologiques concernant le système frontostriatal, Wise et al. proposent une spécialisation du cortex frontal dans l'apprentissage de nouvelles règles comportementales et dans le rejet des règles anciennes, et une spécialisation des ganglions de la base dans le renforcement de règles déjà apprises en règles appropriées à un contexte comportemental particulier. Ces règles, guides du comportement, déterminent lorsque plusieurs solutions sont possibles, la

seule sortie adaptée à une entrée et à un contexte spécifiques.

Dans ce modèle le cortex préfrontal est fonctionnellement et anatomiquement subdivisé en régions qui participent à l'établissement ou au rejet de règles. Celles-ci sont, selon les régions, de plus ou moins haut niveau, et concernent différents domaines (e.g., objet ou espace).

Les bas niveaux concernent des comportements basés sur la valeur d'un objet ou d'une position. Le cortex préfrontal médian (cortex cingulaire) participerait à la gestion de règles de bas niveau concernant des comportements orientés dans l'espace. Il en va de même pour le cortex orbital qui participerait aux comportements orientés vers des objets. Ces structures apporteraient la capacité d'éviter un élément positif, et de choisir un élément négatif, i.e. d'aller contre les règles primaires du comportement.

Le cortex dorsolatéral (sillon principal) serait impliqué dans la régulation de règles de haut niveau et plutôt dans le domaine spatial. Le cortex dorsal (aire 9) générerait les règles du plus haut niveau concernant les relations temporelles ou événementielles. Notons que ce modèle hiérarchique, et organisé selon des domaines, prévoit que les structures de haut niveau exercent un contrôle sur celles de plus bas niveau. En particulier le cortex du sillon principal est supposé permettre l'application de règles abstraites sur la base d'information spatiale (e.g. 'aller à la position précédemment indiquée') et inhiber les fonctions du cortex médian.

Les cortex moteur et prémoteur, bien qu'impliqués dans les fonctions de contrôle moteur, peuvent aussi être inclus dans le schéma général proposé par Wise et al.. Comme l'indiquent notamment les données sur l'apprentissage conditionnel, ces structures pourraient participer au rejet de certaines règles sensori-motrices et à la formation de nouvelles.

Les activités unitaires liées aux erreurs, à la récompense, et la dépendance de certaines activités au contexte comportemental, renforcent l'hypothèse de sélection et de rejet de règles comportementales. L'interaction entre cortex frontal et ganglions de la base serait fondamentale dans les situations d'apprentissage.

5. Système Attentionnel Superviseur (SAS) (Norman & Shallice)

Le modèle de Norman et Shallice est en grande partie issu de la neuropsychologie du lobe frontal et tente de formaliser les théories de Luria sur le rôle du lobe frontal dans la création, l'évaluation et l'exécution des programmes

moteurs (Stuss et Benson 1986, Shallice 1988). Ce modèle est hiérarchique et vise principalement à décrire les mécanismes de sélection d'opérations ou routines. Ces mécanismes sont différents dans les situations non-routinières et routinières.

Le modèle met en jeu plusieurs composants dont les schémas d'action, le gestionnaire d'habitudes (*contention scheduling*) et le système attentionnel superviseur (SAS). Le schéma est une sorte de programme unité (programme d'action, 'opération de pensée'), qui s'active par défaut de façon routinière (e.g. au volant de sa voiture, freiner lorsqu'un feu de signalisation devient rouge) (voir Stuss et al. 1995). Les schémas sont activés au-delà d'un certain seuil par des entrées spécifiques. La sélection de schémas possède plusieurs propriétés et conséquences qui ne seront pas détaillées ici (le détail est fourni dans Shallice 1988, chapitre 14). Ce processus de sélection de routine est décentralisé, c'est le gestionnaire d'habitude. Pour la résolution de problème, un autre système est nécessaire qui peut moduler le gestionnaire d'habitudes et sélectionner les routines quelle que soit la situation. Ce système, le SAS, peut apprendre à partir des erreurs commises. Il permet la genèse d'actions libres volontaires, l'adaptation à la nouveauté et aux erreurs, la planification, l'inhibition de réponses comportementales habituelles, ainsi que l'expression des programmes de haut niveau, ou scripts, qui ne peuvent être gérés par le gestionnaire d'habitudes. Endommagé, ce système laisse libre action au gestionnaire d'habitudes. Les symptômes seraient alors ceux décrits après lésion du lobe frontal.

Développé ainsi, le modèle postule un système superviseur situé au sommet des processus de contrôle du comportement. Naissent alors des questions sur ce qui supervise le superviseur. Des solutions apparaissent peut être si l'on construit un SAS modulaire qui comprend plusieurs sous-systèmes fonctionnels, interactifs, et en relation avec des systèmes externes. L'existence de sous-systèmes ayant chacun des fonctions attentionnelles « domaine-spécifiques » permettrait d'écarter le problème de l'autonomie d'un système superviseur attentionnel global (Fuster 1997). La modularité du SAS a été développée par Shallice et Burgess qui proposent que l'interaction entre différents processus (évaluation du but, genèse de schémas, production de marqueurs intentionnels, rappel d'informations mémorisées, mémoire de travail, contrôle, vérification et exclusion de schémas non appropriés)

permettrait la résolution de problèmes et l'adaptation du comportement aux situations nouvelles (Shallice et Burgess 1996). Les données apportées par l'imagerie fonctionnelle sur l'hétérogénéité fonctionnelle du cortex frontal sont utilisées pour valider ce modèle cognitif organisé.

Nous évoquerons uniquement les remarques de Posner et DiGirolamo sur le fait que les activations du cortex frontal latéral et du cortex cingulaire antérieur apparaissent dans les situations où le SAS devrait, selon le modèle, intervenir. Les inactivations ou non activations sont observées dans les situations où théoriquement le SAS n'est pas impliqué, laissant libre action au gestionnaire d'habitude (Posner et DiGirolamo 1998).

6. « Managerial Knowledge Unit » (Grafman 1989)

Les propositions de Grafman viennent en partie d'un constat sur les modèles habituels du lobe préfrontal (Grafman 1995). Grafman critique la description de deux types de représentation fondamentalement différents pour le cortex. Les cortex postérieurs sont supposés contenir les représentations de connaissances, représentations symboliques, associatives. Ces représentations symboliques sont opposées aux représentations d'opérations dans le cortex préfrontal. Le cortex préfrontal contiendrait donc des opérateurs ou algorithmes qui manipulent les connaissances stockées dans les cortex postérieurs ou les structures sous-corticales. Cette dissociation implique notamment, d'après l'auteur, une différence anatomique fondamentale entre les structures frontales et postérieures. D'après Grafman cette hypothèse est risquée.

De plus cette dissociation ne semble pas rendre compte de tous les déficits observés après lésion préfrontale.

A l'opposé, le modèle de Grafman décrit des représentations de connaissances stockées dans le cortex frontal. Ces représentations sont nommées SEC (*structured event complexes*) et sont organisées hiérarchiquement. Une des formes rudimentaires pourraient être l'apprentissage conditionnel (feu rouge - freiner), une forme plus complexe une séquence de mouvement (plier une lettre et la mettre dans une enveloppe). Les formes les plus évoluées sont les «*managerial knowledge units*» (MKU), dérivées des concepts de scripts ou schémas (Grafman 1989). Les MKU peuvent contenir une 'entrée' ou point d'activation du MKU, des buts, plusieurs actions, et un événement qui détermine l'inactivation du MKU.

La caractéristique principale des MKU est la structure chronologique séquentielle. Cette structure peut être étalée sur une grande échelle temporelle, et concerner des comportements tels que 'engager une communication sociale appropriée', 'manger au restaurant'... Les processus de mémoire de travail classiquement décrits ne pourraient gérer que des sous-éléments de telles structures. L'activation des MKU se ferait par un système similaire à celui de Norman et Shallice. Le modèle proposé permet une description précise de ce que Norman et Shallice nomment schéma. Toutefois le SAS est considéré comme des MKU qui guident le comportement quel que soit le contexte (Grafman 1995). Les MKU sont en fait les principaux responsables du stockage et de l'expression des processus exécutifs (Grafman 1995).

Travaux expérimentaux

(soumis)

**ARTICLE 1: SEQUENCE LEARNING MEASURED BY SERIAL REACTION TIME TASKS
IN MONKEY**

Emmanuel Procyk, Peter Ford Dominey¹, Céline Amiez and Jean-Paul Joseph.

*Inserm U94, 16 av. du doyen Lépine, 69500, Bron, France and ¹Institut des Sciences
Cognitives, 67 blv. Pinel, 69500, Bron, France.*

Abstract

Sequence learning in humans has been extensively explored with serial reaction time (SRT) protocols where learning is revealed by reduced reaction times for stimuli presented in repeating sequences vs. stimuli presented in random series. The SRT protocol has been used to demonstrate that different types of sequential structure may be learned under different awareness conditions. The current research tests the hypothesis that monkeys will be capable of learning serial order at a level similar to that of humans in implicit conditions, but that unlike humans in explicit conditions, they will fail to learn and transfer abstract structure to isomorphic sequences. In four experiments we manipulated the type of sequential structure to be learned, and the schedule of reward. Both of the two monkeys tested demonstrated significant SRT learning for serial order, while they failed to learn and transfer abstract structure, supporting our hypothesis. Their learning performance was also modulated by the schedule of reward.

Keywords: Serial reaction time, monkey, Sequence, learning, reward

Introduction

Sequence learning in humans has been extensively studied with serial reaction time (SRT) tasks (Nissen and Bullemer 1987) in which RTs are reduced for stimuli presented in a repetitive sequence vs. stimuli presented in a random series. This improvement in RTs can be attributed to sequence learning. Variations both in the attentional state of the subjects, and in the structure of information present in the sequences have been used to dissociate different forms of sequence learning (Curran and Keele 1993; Dominey et al. 1998). Human subjects in implicit conditions can learn the surface structure of sequences in an SRT task, but they fail to learn the abstract structure (Dominey et al. 1998). Surface and abstract structure are defined such that sequences ABCBAC and DEFEDF have different surface structures, but the same abstract structure 123213. These two sequences are thus defined to be "isomorphic". In these sequences, the elements corresponding to 213 are predictable by the abstract structure. Thus, when exposed to new isomorphic sequences, the reaction times for these predictable elements should be reduced if the abstract structure is transferred. In explicit learning conditions, where subjects are aware that such an abstract structure could exist, these subjects learn the abstract structure, and can transfer this knowledge to new isomorphic sequences, with reduced RTs for elements that are predictable by the abstract structure (Dominey et al. 1998). In contrast, subjects in implicit conditions learn the surface structure of the target sequences, but fail to learn and transfer abstract structure to the new isomorphic sequences. In non-human primates, the serial organisation of behaviour has been investigated through learning procedures called 'forward' procedures, and also by testing capacities in transitive inferences (De Lillo 1996). Such studies have provided evidence for complex

serial representations constructed by monkeys (D'Amato and Colombo 1988, 1989; Swartz et al. 1991). On the other hand, using trial and error tasks, some investigators have analysed the ability of monkeys to solve sequential problems, and designed tasks that are adaptable to neurophysiological studies (Hikosaka et al. 1995; Procyk and Joseph 1996).

The current research explores sequence learning in the monkey using SRT protocols, in order to test the hypothesis that monkeys will perform similar to human subjects in implicit conditions. We first investigate learning as a function of sequence length for simple sequences. We then test the ability to learn and transfer abstract structure between isomorphic sequences. In both cases we test different reward schedules and their effect on SRT performance. The first aim of the study was to study the effects of the degree of abstraction and the schedule of reward on sequence learning in the monkey. It was also designed to evaluate the feasibility of an animal model for SRT learning, such that data could be useful for future neurophysiological or neuropharmacological studies.

Methods

The sequence learning tasks involved touching a spatial target that appeared in a sequence of different locations on a touch sensitive screen. Sequence learning was quantified as the difference in RTs for stimuli presented in random vs. Sequential series. Two rhesus monkeys (P and E) were subjects in these experiments. The animal was seated in a primate chair in front of a tangent touch-screen (MicroTouch System) coupled to a TV monitor (30x40 cm), in a sound-attenuating chamber. The screen was located at arm's reach. In the front panel of the chair, an arm-projection

window (10x10 cm) was opened, and allowed the monkey to touch the screen with one hand. A PC 486 DX 33 computer controlled the presentation of visual stimuli on the monitor which served as light-targets (targets: 2x2 cm grey or white squares). It also recorded and controlled the correctness of each touch. The animal worked with 9 targets arranged as illustrated in Fig. 1 (see inset).

We trained the animal to point to targets presented in isolation (one at a time) on the screen. If the monkey touched the target during the illumination, the target was extinguished immediately after the touch. The response time RT (delay between onset of the target and the touch) was recorded. During the response to stimulus interval (RSI), the animal was free to keep its hand in a ready position. The stimuli were organised within sequences of fixed number of successive targets. The sequences were of three types, random, fixed or isomorphic. In fixed sequences, a pre-selected set of either 3 or 4 targets was presented in fixed order. In random sequences, these targets were presented in a randomly chosen order. In isomorphic sequences, the targets were different from one sequence to another, but all sequences shared a common abstract structure, and were thus isomorphic. A block consisted of a fixed number of sequences which were presented consecutively. The number of sequences within a block was chosen so that the number of target-presses was approximately 45. Thus, when the sequences had 3 or 4 targets, there were respectively 15 and 11 sequences within a block. Execution of a block lasted about 70 sec. Execution of a block was followed by a resting period of 45 sec. The basis of the statistical analysis were the RTs. If the percentage of no-responses was above 25%, then the corresponding block was discarded. Thus, in the figures, successive blocks were not necessarily adjacent in time; they were just performed at increasing delays on the time scale. The role of different parameters on the amount of learning was assessed by variance analysis (ANOVA). Effects with $P < .05$ were considered to be significant. We ran successively four experiments that crossed sequence type (Fixed vs. Isomorphic) with reward schedule (after each touch vs. at the end of sequence).

Experiment #1 (Learning fixed sequences. Monkey is rewarded after each press) tests the hypothesis that non human primates can learn in an SRT protocol in a manner similar to that of human subjects in implicit conditions. A new set of targets was selected each day. All targets in a sequence were different. To encourage movement anticipation, the target illumination was short (600 ms). Each correct target press was rewarded by a

squirt of apple juice. Delay between offset of a target and onset of the next was 1000ms. Thus all sequence elements (targets) were equivalent regarding time delays and reward delivery. A training session always started with the performance of two random blocks. In random blocks, the targets were randomly chosen among the 3 or 4 targets of the sequence. Then, the sequence to learn (one per day) was presented in successive sequence blocks. The daily number of successive sequence blocks were adjusted in such a way that the fixed sequence to learn was presented for a total of about 180 times. Then, the fixed sequence blocks were followed by a random test block which was in turn followed by a fixed sequence block. During 8 days of practice, 4 sequences of 3 targets, and then 4 sequences of 4 targets were successively learned. The mean RT within a block and the mean of means over the corresponding blocks in the 4 days were calculated. In random blocks, RTs corresponding to movements performed between two successive targets which reproduce a succession in the sequence to learn were discarded from the statistics.

Experiment #2. (Learning fixed sequences. Monkey is rewarded at the end of the sequence) tested the hypothesis that learning would be modified based on the reward schedule. The protocol was basically the same as in experiment #1. The major difference was that the monkey was rewarded at the end of the sequence and only if all targets of the sequence had been correctly pressed. A time delay (1.8 s) separated the end of a sequence and the beginning of the next. The succession of fixed and random blocks was also modified such that 4 random test blocks, in which targets were randomly chosen among the nine possible targets, were presented in each testing session (R1 to R4, see abscissa in Fig. 2).

In *Experiment #3 (Learning isomorphic sequences of the type ABA. The monkey is rewarded after each press)*, Monkey P was trained with isomorphic sequences such as ABA, CDC, EFE, etc., in which the first and third targets are identical. Given the nine targets, there were 72 different structures of this type. The time-delay between touch of a target and onset of the next target was fixed within a given block at a value between 500 to 1000 ms. The maximum target illumination was 800ms. There were 15 sequences per block. The monkey was trained each day during 3 days. On day 1, 2 and 3, successively 540, 720 and 660 sequences were presented, hence a total of 1920

sequences ABA over the 3 days. The basis of statistical analysis was the difference in RTs to the second target (transition AB from A1 to B: RTB) and to the last (transition BA from B to A2: RTA2). Both movements were of same amplitude but of opposite direction, and only transition BA was predictable from the abstract structure. In case of learning of the abstract structure ABA, positive values of the difference in RTs (RTB-RTA2) were expected.

Experiment # 4 (Learning isomorphic sequences of the type ABA. The monkey is rewarded at the end of each sequence) tested the hypothesis that learning the abstract structure ABA would be easier if each sequence was well isolated from the adjacent isomorphic sequences. We also explicitly tested the monkey's ability to learn the structure ABA with a limited number of sequences and to transfer this knowledge to novel sequences that had this same isomorphic structure. With respect to Experiment #3, two major differences were thus introduced: 1) the reward was delivered at the end of the sequence and was followed by a time delay (1.8 s) before the beginning of the next sequence, and 2) the animal was trained in two steps. The 72 ABA sequences were first divided into two groups (G1 and G2) of respectively 16 and 56 sequences. G1 was composed of all sequences ABA in which A was the upper-left or the middle target; G2 was composed of all other sequences (Thus, the repeated element of the sequences ABA in G1 (" A ") was always different from the repeated elements in G2). Before the testing sessions began, the monkey had been familiarised with the task during a training session (170 trials) in which it worked with G1 only. Then, each day, the testing sessions were divided into 2 parts. The monkey was first tested with G1 (90 trials) to reinforce the learning of the structure and was then tested with (G2) (approximately 150 trials). Monkeys P and E were tested respectively during 3 and 4 consecutive days.

Results

Experiment # 1. Learning fixed sequences. Monkey is rewarded after each press: In Fig. 1, mean normalised RTs are plotted against successive blocks of sequence learning and as a function of the length of the sequence for the two monkeys. RTs are normalised to the first random block. Data show a SRT learning in both monkeys in the 4 targets condition with RTs in the last random block larger than RTs in the surrounding fixed blocks. This difference is considered as critical for the demonstration of SRT learning (Nissen and Bullemer 1987). These observations were confirmed by 1-way ANOVAs, comparing the

Random-test RTs to the mean RTs from the two surrounding Fixed blocks (Random-test x Fixed, monkey P: $F(1,405)=19.54$, $p<0.01$; monkey E: $F(1,428)=7.91$, $p<0.01$). In the 3 targets condition, a significant learning effect was found in monkey P only (1-way ANOVA, Random-test x Fixed, monkey P: $F(1,399)=35.97$, $p<0.01$; monkey E: $F(1,527)=2.99$, ns). With the exception of monkey E in the 4 target sequence, all the learning curves demonstrate a significant improvement of the RTs in the successive fixed blocks with respect to the first random blocks, and all demonstrate the characteristic increase in RT for random vs. sequence blocks.

Experiment # 2. Learning fixed sequences. Monkey is rewarded at the end of the sequence: The results were very comparable in the 3 and 4 targets sequences. Fig. 2 shows the learning curves of the 4 targets sequences for each target (a,b,c,d) in the 2 monkeys. Learning is evaluated both in terms of Random vs. Fixed RTs, and in terms of the rank-dependent RT reduction. In both monkeys, there was an SRT learning effect that depended on the rank of targets (2-way Rank(a,b,c,d) x Block (R,F) ANOVA. Monkey P: Rank x Block interaction: $F(3,2320)=26.72$, $p<0.001$. Monkey E: Rank x Block interaction: $F(3,1728)=15.28$, $p<0.001$), with the most significant learning for the target (d) closest to the reward (planned comparison $p < 0.001$). In addition, for both monkeys, when the Fixed block RTs were analysed alone, there was also a significant effect for Rank (Monkey P, Rank effect ($F(3,3560)=519$, $p<0.0001$). Monkey E, Rank: $F(3,2692)=106$, $p<0.0001$). Planned comparisons revealed that for both monkeys, RTs for the fourth target were most reduced ($p<0.0001$). For both monkeys ANOVAs performed for each target independently showed that only the fourth target (d) expressed a significant decrease of RTs across fixed blocks (Monkey P: $F(19,890)=3.36$, $p<0.001$; Monkey E: $F(16,673)=9.18$, $p<0.001$). These effects of learning over successive sequence blocks were not present in the RTs for random blocks, with no significant evolution across blocks found for any of the 4 targets. Thus for both monkeys, a learning effect (decrease in RTs) was observed specifically for the last rewarded target, and only in the sequence blocks.

Experiment # 3. Learning isomorphic sequences of the type ABA. The monkey is rewarded after each press: The plots of mean RTB-RTA2 values and a plot of mean response times are illustrated in Fig. 3A and B as a function of day of practice. Positive values of RTB-RTA2 indicate the degree to which the rule

ABA has been applied to the sequences. Negative values of this parameter were observed in the 2 first sessions (RTB vs. RTA2, t-test, $df=1$, $p<0.05$). In the last session, RTB and RTA2 were statistically equal. Fig 3B indicates a reduction in RTs for the two component responses RTB and RTA2 (ANOVA, Main effect (Day), RTB: $F(2,1389)=291.2$, $p<0.0001$; RTA2: $F(2,1389)=287.3$, $p<0.0001$). Thus, while there was an overall reduction in reaction times, it was not due to learning the ABA structure of the sequences.

Experiment # 4. Learning isomorphic sequences of the type ABA. The monkey is rewarded at the end of each sequence: Fig. 4 illustrates the monkeys' performance in the 16 training sequences in G1 and in the 56 sequences G2 used to measure the degree of transfer. In terms of global RT performance, we see in Fig. 4B an overall decrease of mean response times in G1 and G2 (ANOVA, day effect, $p<0.001$). Global performance is superior in G1 (16 pre-trained sequences) vs. G2 (56 new sequences) only for monkey E (ANOVA, monkey P: $F(1,1176)=2.63$ $p=0.10$; monkey E: $F(1,1294)=79.9$ $p<0.001$). In terms of sequence specific learning, in G1, the differences (RTB-RTA2) were positive and were statistically significant in all sessions and for both monkeys (1-way ANOVA, (RTB vs. RTA2), $p<0.01$ for each day) (Fig. 4A). In G2, the positive difference (RTB-RTA2) became significant in the second session for monkey P and in the third session for monkey E (at $p<0.01$). Likewise, for both monkeys, in G1 and G2, there was a significant reduction of RTB and RTA2 between the first and the last day (1-way ANOVA, $p<0.05$). However, the non-significant difference RTB-RTA2 in the first day of exposure to the transfer sequences G2 indicates in both monkeys a failure to transfer knowledge of the abstract structure.

Discussion

The results of SRT sequence learning experiments in the monkey demonstrate interesting effects of sequence type and reward schedule, and support our hypothesis that monkeys will perform similar to human subjects tested in implicit conditions. The results of Experiment #1 demonstrate significant SRT learning in both monkeys. For monkey P the evolution of the RT demonstrates the classical RT reduction with learning, and its increase for random series. In monkey E, the signature of learning, in terms of an increase for random vs. sequential items is present, though the evolution of RTs does not demonstrate a progressive reduction, particularly in the 4 target sequences. Experiment 2 also

demonstrates significant SRT learning in both monkeys. This learning in addition demonstrates sensitivity to the position of the reward, with the usual pattern of learning by SRT observed primarily for the target most closely preceding the reward. This indicates that the animal still has a knowledge of the whole sequence since it knows when and where the last target will be illuminated. The absence of this rank effect, or any learning, in random blocks indicates it is not a non-specific counting effect, but a sequence-specific learning effect. The results from these experiments are in agreement with the hypothesis that non-human primates will display SRT learning similar to that of human subjects in implicit conditions, and also provide new insights about how reward contingencies can produce rank-dependant learning effects.

The study of isomorphic sequence learning with SRT was an attempt to give an experimental framework and to provide a quantitative assessment of the monkey's capacity to generalise abstract structures. The choice of the abstract structure 121 met two requirements. First, it qualifies as an abstract structure in that it can be used to generate an open class of isomorphic sequences (e.g. ABA CDC EFE etc.). Second, it is short and thus should be relatively easy to learn. In Experiment #3, the monkey P was exposed at the outset to 72 isomorphic sequences of this form, and had no indication of the boundary between one sequence and the next. Neither the individual sequences nor their structure were learned by monkey even after 3 days of training. In Experiment #4, the reward was given at the end of the sequence, providing the animals with a clear sequence boundary. Additionally, initial training was provided with a set of 16 sequences (G1), and then transfer was measured with the remaining set of 56 sequences (G2). Given these changes, both animals learned the sequences in G1, but did they learn the 16 surface structures or the single abstract structure? We recall that the signature for abstract structure learning is transfer to the predictable elements of new isomorphic sequences in their first presentation (Dominey et al. 1998). The failure to transfer performance to the test set G2 in day 1 for both animals indicates then, that they learned the surface structure of the specific sequences, but not the abstract structure that was common to these sequences. Over the next days, performance improved for the sequences in G2, but in a progressive fashion indicative of gradual surface structure learning, rather than the more discrete transfer of a well learned abstract structure. In

SRT experiments with humans, the experimenter can exploit verbal instructions to communicate to the subjects the objective to perform the task as quickly and accurately as possible. In working with non-human primates the experimenter must communicate the objectives non-verbally. To induce the animal to respond as quickly as possible, duration of target illumination during which a response could be made was adjusted. It had to be small, but also it had to be large enough to allow the animal to press all targets in the prescribed time period. Likewise, the schedule of reward can be modified to modulate the behavioural salience of sequence elements near the reward. Our results demonstrate that non-human primates are capable of learning sequential

order at the level of surface structure as revealed by serial reaction time protocols, and that this learning can be modified as a function of the reward schedule employed. Future research should further examine the effects of manipulation of reward schedules, and the underlying electrophysiological correlates of the observed learning behaviour.

Acknowledgements

We thank Patrick Monjaud and Marie-Line Loyalle for technical assistance, and Dr. William Clower for comments on a previous version of the manuscript. This work was supported by GIS Sciences de la Cognition, France.

Behavioral Brain Research 82 (1996) 67-78

Research report

**ARTICLE 2: PROBLEM-SOLVING AND LOGICAL REASONING IN THE MACAQUE
MONKEY**

Emmanuel Procyk and Jean-Paul Joseph*

*Laboratoire Vision et Motricité, INSERM U 94, 16 Ave du Doyen Lépine, 69500
Bron, France.*

(Accepted 22 january 1996)

Abstract

This study focusses on the performances of monkeys in a spatial problem-solving task that involves working memory. Two monkeys had to find, by trial-and-error, the touching order of 2 or 3 targets in a set of 3 or 4 fixed spatial targets. When a solution was found and performed 6 times, the order was changed and the animal had to resume a new search within the same set of targets. Thus, in a training session, many searches (up to 60) could be initialized. The data show that the animals conducted a methodical search for the hidden order and found the solution in a minimal number of trials. We conclude that the monkey is able to construct complex cognitive structures, similar to logical reasoning, to solve spatial problems of this type.

Key words: Problem-solving; Logical reasoning; Monkey; Working memory

Introduction

The processes underlying the higher cognitive functions, working memory, mental imagery and willed action require that information be held in mind for a period of time. Our approach to the working memory in monkey is to study the faculty to hold representations, but also to manipulate these representations. Holding and manipulating information are critically important in cognitive acts such as planning or problem-solving.

The planning abilities have been studied in the monkey in particular in sequential motor tasks. It has been shown that the animals can develop motor strategies (Barone and Joseph 1989, Kermadi and Joseph 1995, Passingham 1985a, Petrides 1995a). A behavioral strategy includes the goal and the temporal organisation of individual acts that are in accord with it and with a variety of intervening events. Animal studies support the idea that novel, complex and temporally extended motor plans are formed and stored under the control of prefrontal cortex (Fuster 1989 (*voir Fuster 1997-3rd eds*), Goldman-Rakic 1987).

To analyse the elaboration of complex motor plans in animals, the present study evaluates the abilities of two monkeys engaged in a spatial problem solving task. The task consisted of finding, by trial-and-error, the correct order of touching 2 or 3 targets in a set of 3 or 4 fixed spatial targets. It requires that the animal memorises, from one trial to the next, the position and the rank of the correct touches and to reject the incorrect ones. When the solution was found, the correct order was changed and the animals had to start a new search. Eye movements were recorded. The data show that the monkey is able to conduct a methodical search for the hidden order and to find the solution in a minimal number of trials.

Materials and methods

Animals and Materials

Two male rhesus monkeys, 3 and 4 years old, weighting 5 and 7 kg, were trained. They were

seated in a primate chair in front of a tangent touch-screen (30x40 cm) coupled to a TV monitor (Microtouch System), in a sound-attenuating box. The screen was located at arm's reach (approximately 21 cm from the eyes). In the front panel of the chair, an arm-projection window (10x10 cm) was opened, and allowed the monkey to touch the screen with one hand. A PC 486 DX 33 computer recorded and controlled the correctness of each touch of the monkey on the touch-screen. It also controlled the presentation of visual stimuli on the monitor (2x2 cm grey or white squares) which served as light-targets.

In one series of experiments, the animal worked with 3 targets. One was located 7.5 cm above centre of the screen; two lower targets were located 7.5 cm to the right and to the left and 7.5 cm below centre. In another series of experiments, 4 targets were used. Two upper targets were located 5.5 cm to the right and to the left and 4 cm above centre; two lower targets were located 7.5 cm to the right and to the left and 7.5 cm below centre. In both series, a 3x3 cm white square located 10 cm below centre served as starting lever.

Eye movements were recorded with the scleral search coil technique, using two magnetic fields oscillating at separate frequencies of 45 and 67 KHz (Skalar, eye position meter 3010). They were digitised at 250 Hz. The personal computer recorded touches, visual events and eye movements on the same time scale.

Behavioural paradigm

The animals were trained on two tasks: a visually-guided sequence task and a non-guided sequence task.

Visually-guided sequence task

In the visually-guided sequence task (Fig.1A), the animals worked with 3 targets. They had to memorise the presentation order of 2 targets and, after a delay, had to touch them in

the same order. To start a trial, the monkey touched the lever; the lever disappeared and the animal kept its hand on the corresponding position. This started an instruction period of 3.5 s. During the period, two targets were illuminated "grey" for 500 ms consecutively at times 500 and 1500 ms. (When the animal worked head-fixed, a 5x5mm central white square appeared on the screen and served as a fixation point for the gaze until its extinction at the end of the period). At the end of the instruction, the execution period began. All 3 targets were simultaneously illuminated "grey" for 1.5 s. When their colour turned "white" (white period= "GO"-signal), the animal had to release the lever and touch the target that had been illuminated first. Immediately after the first touch, all 3 targets were simultaneously re-illuminated at standard level (grey) for another 1.5 s, while the monkey kept its hand on the first target. Then, the targets turned white again and the animal had to touch the second target. Immediately after each correct touch, a short tone was delivered to the animal from a buzzer located above the screen. If the monkey performed the task correctly, it was rewarded with a squirt of apple juice.

The animal was presented with different sequences that were randomly selected by the computer between the 6 possible combinations. A trial was aborted in case of incorrect behaviour (no respect of the delays ; incorrect target choice). A correction procedure (repetition of a sequence until it is successful) was adopted throughout the training sessions.

After several months of training, the monkey was familiar with the task of touching two targets in a row within the temporal constraints described above. It supposedly knew that 'order' was

important. Then, it was trained on the non-guided version.

Non-guided sequence (problem-solving task)

In the non-guided sequence (problem-solving task) (Fig.1B), the monkey worked with 3 or 4 targets. It had to discover, by trial-and-error, the pressing order of 2 or 3 targets. During the instruction period (2500 ms), all targets were simultaneously illuminated at times 500 for 500ms. The execution period was the same as in the visually-guided sequence. Each correct touch was signalled by a short tone. The correct trials were rewarded ; the incorrect trials were aborted and the research process was repeated until it was successful. A time-interval of 2 s separated the end of a trial and lever onset for the next trial.

The monkeys were first trained to find the pressing order of 2 targets in a set of 2. When the task was mastered, they were tested in the search process of 2 targets in a set of 3 (2 targets and 1 distractor= 2T+1D) (table). One monkey (monkey 2), was then trained and tested in the search for 2 targets in a set of 4 (2T+2D) and 3 targets in a set of 3 (3T+0D). When it mastered these tasks, it was tested in the search for 3 targets in a set of 4 (3T+1D). In this task, 2 versions were administered to the animal. In one version (V1), after the second target of the sequence had been found, only the two non-hit targets turned bright for the next hit; the other targets remained dim; thus, the choice of the animal for the third target was artificially restricted to the 2 remaining non-pressed targets. In the second version (V2), all targets turned bright for the third hit.

Table 1
Description of the non-guided tasks and definition of parameters *N* and *P*.

Conditions	Finding the touching order of:
2T+1D	2 targets in a set of 3
3T+0D	3 targets in a set of 3
2T+2D	2 targets in a set of 4
3T+1D	3 targets in a set of 4
Parameter <i>N</i> (Fig. 2)	Number of trials to discover a sequence
Parameter <i>P</i> (Fig. 3)	Probability of keeping the first correct target in the trial which follows its discovery

In contrast to the visually-guided trials, each sequence was repeated until the animal had performed a total of 6 correct trials. This repetition was aimed at studying the consolidation processes following the discovery of the correct order.

When the series of 6 correct trials was terminated, a central red circle was flashed 3 times on the screen and a tone was delivered through the loud-speaker, indicating a change of sequence to the animal. The different sequences

were randomly chosen by the computer, under the condition that two successive sequences never had the same first target. There were 6 different sequences of 2 targets in the set of 3 targets, 12 sequences of 2 targets and 24 sequences of 3 targets in the set of 4. In each training session, - which lasted approximately 2-3 hours-, each monkey initialised up to 60 searches.

Eye movements

When the monkey mastered the non-guided tasks, it was trained to work head-fixed and its oculomotor activity was controlled with a fixation condition. Our hypothesis was that, in a spatial task, the analysis of eye movements may give access to the cognitive processes associated with the construction of the solution. During the instruction period, the animal had to fixate the fixation point (FP) until its extinction; during the execution period, it had to fixate the selected target during 1000 ms preceding the GO-signal. If the animal broke the fixations, the trial was aborted. Free oculomotor activity during a trial was only allowed during the 800 ms following extinction of FP or following a target-press.

The monkeys worked 5 days a week. Monkey 1 worked with the right arm; monkey 2 with the left arm.

Surgical procedures

During a pause in the training sessions, the animal was surgically prepared using aseptic technique and under general anesthesia to receive a scleral search coil. The animal first received an intramuscular injection of the neuroleptic chlorpromazine (largactil 1mg/kg, im, Rhone Poulenc Rorer, France). Then, the anesthesia was induced with Ketamine (Imalgene, 10mg/kg, im, Lab Rhone Merieux, France) and supplemented with intravenous Propofol (Diprivan®, iv, Zeneca Pharma), diluted at 50% and delivered as necessary to maintain deep anesthesia. During the surgery, the heart rate, pO₂ and temperature were continuously monitored.

The scleral search coil constructed with Teflon-coated stainless steel wire was implanted around the conjunctiva. A bar was fixed on top of the skull with small stainless steel screws and then embedded in an acrylic assembly to permit subsequent head fixation. After surgery and during 5 days, antalgic (Paracetamol: Doliprane®, 125mg, UPSA) and intramuscular antibiotics (Oxacilline: Bristopen 0,2g/ ml, im, Lab. Bristol, France) were given to the monkey to prevent pain and infection. Eyes were treated with local antibiotic and anti-inflammatory eye-lotion (Chibro-Cadron®, Chibret). During all the post-surgical period, the head was daily cleaned with Betadine (Betadine scrub,

Target) and treated with antibiotics (Staphylomycine®, Smith Kline & French).

Data processing

In the visually-guided sequences, performance was evaluated by the number (A) of correct trials compared to the number (B) of incorrect trials due to erroneous target choices. Errors due to no respect of the delays were not considered. The ratio R ($R = A/(A+B)$) characterises the performance.

In the non-guided sequences, two periods were analysed: the search and the consolidation of the correct sequence. During the search period, 2 parameters were retained (Table) : (1) the average number (*N*) of trials to discover a sequence. This number was compared to an optimal *N* obtained in case of a perfect logic and of a perfect memory. Optimal *N* depended of the sequence to be found. In case of search for 2 targets in a set of 4, the solution is found between 1 (at best) and 6 (at worst) trials; thus, optimal *N* was 3.5. Optimal *N* in the different tasks is indicated in Fig.2. (2) the probability (*P*) of keeping the first (correct) target in the trial which follows its discovery. This probability is a good measure of the animal's strategy. During the consolidation period, the average number of sequence losses (maximum 5 between the first and the last success) was calculated during each session. During the 2 periods, the time intervals between lever onset and monkey's lever touch (LT) were measured. Variations in these time intervals can reflect a specific haste of the animal at given stages of the search to test an hypothesis regarding the sequence or to consolidate a success. When the monkey worked head-fixed, different aspects of its oculomotor behaviour, in particular the duration of fixations, were also analyzed during the search and consolidation periods.

Results

Performance was estimated on the basis of experiments with head-free, whereas oculomotor activity was recorded in the head-fixed condition.

Guided sequences

After 5 months of training, Monkey 1 performed 86% of correct trials correctly (ratio R during the last 5 sessions). This corresponded respectively to a probability 0.96 and 0.90 to press the first and the second target correctly ($0.96 \times 0.90 = 0.86$). The performance dropped to 60% after training in the non-guided sequences. Analysis of the data in this case showed that the increasing number of errors was

due to erroneous choices of the second target, as if the animal had adopted a strategy of trial-and-error for the second target, similar to that for the non-guided sequence.

Monkey 2 never achieved a good performance in the guided sequences. After 5 months of training his performance ranged between 50% and 72% of correct trials. The animal understood the significance of the first presented target but not of the second, even after various attempts to make it more salient.

Non-guided sequences: 2 targets in a set of 3 (2T+1D)

Search for the sequence

Fig. 2A shows the evolution of the average number of trials to find a sequence (parameter N) during the 24 first training sessions in the two monkeys. It decreased towards its optimal value (2.5); it reached 2.94 and 2.79 during the last 5 sessions in monkey 1 and 2 respectively. During the last session, monkey 1 found the sequences, on the average, in 2.57 trials. These results show that the monkeys become more and more efficient in the search process.

The improvement is due to different factors, (1) by the end of the training period, an error was almost never repeated. For instance, in the second training session, 29% of the errors in monkey 1 and 17% in monkey 2 were a repetition of a previous error; during the last session, these percentages dropped to 5% and 9% respectively. (2) Probability P increased all along the training session (Fig. 3A).

Monkey 1 had partially understood that two successive different sequences never started with the same first target. For the 7 last training sessions, Fig. 4A shows the frequency with which each target was chosen as first target in the first trial of a new sequence, according to the position of the first target in the preceding sequence. Target Right (respectively Left) was chosen more often when the preceding first target was target Left (respectively Right). This explains that the average number of trials to find the solution dropped in some sessions below the optimal value 2.5 and remained close to 2.0, which is the optimal N if the rule concerning the first targets of 2 successive sequences is taken into account (Fig. 2A).

Monkey 2 had a stereotyped search. Apparently, he did not notice that two successive sequences never had the same first target. He frequently started the search for a new sequence with a hit of the upper target (Fig 5B). If the upper target was not the good one, then he hit the left one and lastly the right one (in this order). When

the first target was found, then the animal invariably chose as the second target, whenever it was possible, a target that had not been hit erroneously as first target in the preceding trial.

Consolidation of the correct response

Fig. 5A shows that the number of errors during the consolidation period decreased over the course of subsequent training sessions. Evolution of this parameter is comparable to the evolution of N in Fig 2A. Monkey 2 consistently lost the sequences much more frequently than monkey 1. During the last 5 training sessions, the mean number of errors was 0.41 for monkey 1 and 0.86 for monkey 2.

Time interval between lever onset and monkey's lever touch (LT)

We have selected in the last 5 training sessions of M1 and M2 all the sequences in which, after discovery of the correct response, the animal correctly performed 5 correct responses in a row, without error. In this group, two sub-groups were considered according to the number of trials preceding the first correct sequence (Fig. 6). In the two upper diagrams, the correct sequences (C) are preceded by 1 incorrect trial (IC) (in abscissa); in the lower diagrams, the correct sequences by 2 incorrect trials. In monkey 1, parameter LT is significantly smaller in the trial (indicated by an arrow) following the first success. This indicates that monkey 1 showed a specific haste to start a trial after the first success. The result is consistent with the good consolidation of the correct response observed in this animal. In monkey 2, LT is significantly smaller during the search process. This indicates that the animal had a specific haste to use, at each stage of the search process but not beyond (i.e. during the consolidation), partial knowledge acquired about the correct solution. The result is consistent with the good construction of the solution (Fig. 3), but the relatively poor consolidation (Fig. 5).

Eye-movements

Figures 7I and 7II show representative examples in monkeys 1 and 2 of the oculomotor activity between the beginning of the central fixation and 2 seconds after the last press all along the search and consolidation of a sequence 'Up-Right'. Monkey 1 did not use the 800 ms after extinction of the FP, in which oculomotor activity was free, to explore the target display. He directed his gaze directly from FP to the selected target (7I, 1 and 2). After a correct hit, he also directed his gaze directly towards the next target (7I, 2). Monkey 2 explored the display a little more during the

search period (7II, 1, 2, and 3). During the consolidation, he did not explore the display (7II, 4). These data suggest that, at most stages of the search and consolidation periods, selection of the target to press is made during fixation of the preceding target, or even before.

The direction of spontaneous eye-movements following an incorrect press was not indicative of the targets that the animal selected in the next trial. Analysis in monkey 1 of the oculomotor activity following 30 erroneous presses of the first target shows that, in 9 trials, the animal oriented towards a target position (the upper target in 7I, 1) and pressed the corresponding target at the first rank in the next trial (7I, 2); in 9 other trials, he oriented towards a target position, but pressed another target in the next trial, and in 10 trials his oculomotor activity showed no apparent purpose. Analysis of the oculomotor activity during the 2 s following 21 errors in monkey 2 gave similar results. These data suggest that correcting the plan after an error is an internal process without immediate and overt expression in terms of oculomotor activity.

Non-guided sequences: 2 or 3 targets in a set of 4

Search for the sequence

Fig. 2B shows the evolution of parameter N in the different tasks performed by Monkey 2 with 4 targets. Although the search process was longer in the 2T+2D task than in the 2T+1D task (optimal N are 3.5 and 2.5 respectively), deviation of N with respect of these optimal values was statistically the same in both tasks (t -test) ($t=0.49$). The same results appeared in the 3T+0D task. These data indicate that increasing the complexity of the environment (4 targets instead of 3) made the search longer but did not increase the number of error repetitions or failures to consolidate successful touches. In other words, searching a sequence of 2 targets in a set of 3 or 4 targets seems to represent the same difficulty for the working memory.

The training in the 3T+1D task was sub-divided into 3 periods. In the first period (sessions 1-5), version V1 of the task was used; in the second (sessions 6-8, indicated by a thick horizontal line above the axis of abscissa on Fig. 2B), the animal worked with V2. The figure shows that, with V2, the scores of the animal deteriorated. The animal very often hit as third target, the (already hit) first target of the sequence. He had not understood that a target could only be hit once in a sequence. As a consequence, part of the sequence already constructed by the animal was lost. Little by little, the animal refused to work. In the last period (sessions 9 to 13), the animal worked with V1

again. The results obtained in the first and third periods show that the search of a sequence of 3 targets not only required more time than a sequence of 2 (2D+2D) (optimal N was 4), but that the deviation from the optimal value was larger. This indicates that repetitions of errors or the forgetting of successes occurred more frequently. Clearly, construction, storage and/or recall of a sequence of 3 targets, even in the simplified condition V1, represented a more difficult task than storage and/or recall of a sequence of 2 targets.

Fig. 3B shows the values of probability P of keeping the first correct target in the trial which follows its discovery, in the 2T+2D, 3T+0D and 3T+1D tasks. Probability P was compared in 2 groups of trials. In one group (G1), P is calculated in all trials following acquisition of the first target only (the monkey had to keep in memory two temporo-spatial items: the positions of the first -correct- and of the second -incorrect- targets). Probability P is not statistically different in the 2T+2D, 3T+0D and 3T+1D tasks. In another group (G12), P was calculated in all trials following acquisition of the first *and* second targets in the same trial (In the 2T+2D task, the animal had to keep in memory the positions of the two correct targets; in the 3T+1D task, the animal had to keep in memory the two correct targets and the position of the -incorrect- target hit at the third rank). In the 2T+2D task, P is not different in G1 and G12, i.e. whether the animal had to keep in memory the positions of two correct items or of one correct and one incorrect. In the 3T+1D task, acquisition of three temporo-spatial items in a single trial had a disrupting effect on parameter P .

Monkey 2 almost always started the search of a new sequence with the hit of the upper-left target (Fig. 5C); if the first correct target was not the upper left, his next choice as first target was less predictable.

Consolidation of the correct response

Fig. 4B shows the evolution of the average number of sequence losses after the first sequence discovery. Comparison of the scores obtained in the 2T+2D and the 2T+1D tasks confirms that increasing the number of distractors by 1 does not make consolidation more difficult. Indeed, the results even suggest that the 2T+2D consolidation was significantly better ($t=4.77$, $P<0.005$).

The results also show that good consolidation of successful sequences is more frequent in the 2T+2D than in the 3T+1D task (at $P<0.0001$). These results are in agreement with the results

of the search process. In the 3T+1D task, two thirds of the errors during consolidation occurred after the first or the second successes, i.e. at the beginning of the consolidation period; 20% of the sequence losses occurred at the end of the period, after the fourth and fifth successes. Two errors were responsible for 70% of the failures: when the monkey has to repeat the sequence ABC (A,B and C indicating any one of the 4 targets), he often performs AC (skipping B) or pressed B first (skipping A).

Eye-movements

Fig. 8 shows representative examples of the oculomotor activity of monkey 2 during search and consolidation of a sequence "lower-Left, upper-Left" in the 2T+2D task. The animal found the solution in 4 trials and performed the 5 repetitions in a row without errors.

In Fig. 8A, the animal worked "gaze-free" (it fixated the central FP when it was illuminated; when FP was extinguished, gaze was free). The exploratory activity was dense during the search period (Fig.8A 1-3). During the consolidation period (Fig. 8A-4), it remained dense although the monkey knew the solution. We did not observe preferential saccades between the two targets of the sequence. In Fig. 8A-4 even, most saccades link the Upper-Left target to the Lower-Right target which does not belong to the sequence. Attention was distributed over the 4 targets. Indeed during consolidation of 15 sequences in the (2T+2D) task, 31% of the time spent in target fixations, between offset of the FP and the second touch, was devoted to the two targets which did not belong to the sequence. In Fig.8B (5 months later), the animal worked with the fixation condition. He still continued to scan the display during the search period (Fig.8B-1,2,3). During the consolidation period, oculomotor activity until the touch of the second target was restricted to the trajectory FP-first target-second target.

Discussion

The above data show that normal macaque monkeys can be conditioned to perform a spatial problem solving task. This is, in itself, an important result. The good performance results from a search strategy, i.e. from an implicit spatial reasoning. The reasoning is logical since it reflects the logic of action (get the reward as fast as possible). It has direct relationships with practical (success) or presymbolic intelligence. The reasoning, and the mental operations that are associated with it, originate from the sensorimotor activities of the animal, from its capacity to store spatio-temporal data and to reflect upon them.

In monkey 1, after exposure to the non-guided version of the 2T+1D task and acquisition of an optimal strategy, we observed a drop in the performance of the 2T+1D guided task. The animal seemed to pay less attention to the location of the second target during the instruction period. Monkey 2 never learned the guided task correctly. In contrast, he performed different versions of the non-guided task well. These data are compatible with the hypothesis that the non-guided task is easier for the animals, at least when the total number of targets is small. A possible explanation is that, although the memory load is the same for the two tasks, acquisition of complex spatio-temporal information directly provided by the environment in a short delay period (the guided task) is more demanding in terms of attention and/or requires other memory registers than acquisition of the same information by trial-and-error through the motor activity of the subject over a longer period (the non-guided task). The non-guided task is also partly based on spontaneous alternation, a behaviour which is observed in other animals such as the mouse (Beracochea et al. 1987), and to which evolution has probably given a strong neural substrate.

Analysis of performance shows that the search for the first target was conducted in a minimum number of trials; each error was taken into account and was used to modify the successive choices. Repetition of an error appears as a transient lack of attention. After 24 training sessions in monkey 1 and 9 in monkey 2, once the animal had found the first target in a set of 3, he kept it in the next trial (Fig.3A). If the first target was found but the second was incorrect, the animal kept the first but changed the second. The first target was understood as part of the correct response. Thus, the animal maintained part of his response and, independently, modified the other part. As a consequence, he constructed the solution step-by-step, by an integration of the location and rank of the successful and erroneous target-touches. The strategy of keeping part of the correct response and of changing the incorrect part was also used by monkey 2 when he had to find 3 targets in a set of 4 (Fig.3B). These results confirm that monkeys can construct complex cognitive structures to solve spatial problems.

Our results underline some obvious functional characteristics of spatio-temporal working memory in monkey. A sequence of 2 items is easier to memorise than a sequence of 3; memorising a sequence of 2 or 3 items acquired

at the same time is more difficult than memorising the same number of items acquired at different times;. The animals reduce the duration of the inter-trial period at selected stages of task to optimise the attentional factors attached to performance of the working memory.

Before being trained on the fixation condition, the animals showed a very dense oculomotor activity during the trials (Fig. 8A), which is reminiscent of the dense and apparently erratic exploration observed in many mammals placed in a novel environment (Thinus-Blanc 1988). With the fixation task, they strongly reduced their oculomotor scanning of the target display, in particular during the consolidation period. They worked less, but reached the same levels of performance as when 'head-free'. Thus, part of the oculomotor activity observed in the situation 'gaze-free' is not necessary for the setting-up and execution of the sequence plan. It might nevertheless have a functional role.

One hypothesis is that oculomotor scanning of the target display diminishes the attentional load of the task. For instance, intermittent fixation of a visual target could alleviate the attention to the "GO"-signal delivered by the target and/or to preparation of an arm-movement towards this target. Oculomotor scanning of the target display could also maintain the plan in a state of accessibility which reduces the use of the spatial working memory and of the attentional processes that are attached to it. It would give frequent access to the targets and to memory of their behavioural value. It has been shown that human subjects, in natural tasks, seek to minimise the use of short-term memory and use alternative strategies if their cost is lower (Ballard et al. 1995). When the animal worked head-free and after an erroneous target-press, we often observed in the next trial that he seemed to reproduce the same press at the same rank. He began the same arm-movement, but halted and directed his gaze and his arm towards another target. An explanation of this behaviour is that fixation of the target and the arm-movement preparation had automatically (i.e. regardless of attentional processes, and thus at lower cost)

recalled the memory of the detrimental consequence of the corresponding movement made in the previous trial; hence, the orientation towards another target. Another hypothesis is that spontaneous ocular scanning of the target display facilitates formation, storage and recall of the oculomotor plan. Unit recordings in prefrontal cortex have shown that the neuronal representation of a spatial plan depends on the direction of gaze (Barone and Joseph 1989). Thus, a dense oculomotor scanning of the target display, i.e. different directions of gaze, may reinforce the central representation of the sequence by creating and permanently recalling different neuronal versions of this sequence.

The search for sequences within the physically invariant elements of a stable spatial context requires constant and rapid flexibility in the plans developed by the animal. In this respect, the task has some similarities with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Milner 1963) although, unlike the WCST, its execution requires acquisition and execution of a learning set. It also has many links with the 'visual stepping-stone' maze test (Milner 1965) the self-ordered pointing task (Petrides and Milner 1982) and the Tower of London test (Shallice 1982). Lesions studies (Petrides and Milner 1982, Owen et al. 1990) and PET studies (Petrides et al. 1993, Frith 1991) have shown the involvement of the prefrontal cortex in these tasks.

Monkeys with lesions of the prefrontal cortex are impaired in self-ordered tasks which require organizing sequences of responses or choices (Passingham 1985a, Petrides 1995a). This deficit has been related to an impairment in monitoring informations within working memory and in the development or use of motor strategies. Our hypothesis is that the prefrontal cortex is also specifically involved in the present task. Previous results suggest that at least some of the relevant neuronal populations may be located in and around area 8 (Barone and Joseph 1989).

(Non soumis)

**ARTICLE 3: CONTROL OF SEQUENTIAL BEHAVIOR DURING A PROBLEM SOLVING
TASK IN THE MONKEY: SINGLE UNIT ACTIVITY IN OCULOMOTOR FRONTAL AREAS**

E. Procyk †, Y.L. Tanaka ‡ and J.P. Joseph†

†*INSERM, Unité 94: Espace et Action, 16 av Lépine, Case 13, 69676 Bron,
France*

‡ *Dept. of Physiology, Nihon Univ. Sch. of Med., Tokyo, Japan.*

KEY-WORDS

Trial-and error. Sequence. Prefrontal. Arcuate. SEF. Macaque.

Control of Sequential Behavior during a problem solving task in the monkey: I. single unit recordings in oculomotor frontal areas. E. Procyk, Y.L. Tanaka and J.P. Joseph. We study in the present experiment the role of frontal oculomotor areas in a problem solving task involving the construction, based on a trial and error procedure, of spatial sequences

The animal (*Macaca mulatta*) had to find by trial and error the order for touching 3 fixed spatial targets. The task began with the simultaneous onset of the 3 targets. The animal was allowed to touch one target after the other. If the choice of a particular target was correct the trial proceeded until the press of the third target. If the choice of a target was not correct, the trial was discontinued and the monkey had to resume the search from the beginning (search period). When a solution was found, the sequence was performed 4 times (repetition period). Then, the order was changed and the animal had to initialize a new search within the same set of targets.

The task was not designed to study basic procedural learning processes. Prior to recording, the animal had been familiarized with the six different orders or sequences. Its only problem was to find out which one was correct at the present time. There were 6 different sequences to find. During a recording session, up to 60 searches could be initialized.

Unit activity was recorded during the search for the correct sequence and during its repetition. The superior arcuate area (SAA) (including the anterior arcuate sulcus and part of the cortex between the arcuate sulcus and the mid-line) and the posterior part of the sulcus principalis (SP) were investigated. We studied 246 cells as monkeys performed the task.

The data show that, at the very beginning of each trial, the animal constructs a cognitive -i.e. organized-representation of the target space and an oculomotor plan. In this representation, position and rank of the targets are encoded. Then, all along the execution of the trial, the target-space is remapped and the plan is updated according to the position of the already acquired targets and the different positions of gaze.

The representations of the target space and the oculomotor plans elaborated at the beginning of a search and during the repetition were not substantially different. In a majority (65%) of task-related cells no statistical difference was observed in the two periods. When differences occurred (in 35% of cells), they reflected different stages in the construction of the target space and oculomotor plan. Activity in responses to onset of the targets or in relation to the first saccades at the beginning of the search period converged, after a few trials, to that observed during the repetition period.

Analysis of the error signals did not enable to elucidate the neural processes governing the construction of the correct solution. In the discussion, we speculate on the memory mechanisms involved in trial and error tasks.

Key-words: Trial-and error. Sequence. Prefrontal. Arcuate. SEF. Macaque.

Introduction

Clinical and experimental studies abound in data showing that prefrontal areas have a major role in planning behavior (for a review: Passingham 1993, Fuster 1997 and Goldman-rakic 1987).

In human, lesions of these areas induce deficits in formulating new sequential plans. This is illustrated by the deficits in the Tower of London test (Shallice 1982, Owen et al. 1990), spatial search, spatio-temporal working memory, subject-ordered tasks (Owen et al. 1990, Petrides and Milner 1982, Teixeira Ferreira et al. 1998), Everyday Problem Solving Inventory (Dimitrov et al. 1990), script generation (Sirigu et al. 1996), maze- and spatial sequence learning tasks (Milner 1965, Vilkki and Holst 1989). The impairments have been alternatively attributed to deficits of the working memory processes, planning or « look

ahead » processes, or goal-subgoal monitoring. The particular involvement of the prefrontal cortex in these behaviors has also been demonstrated in human brain imaging studies (Juepner et al. 1997, Owen et al. 1996, Baker et al. 1996).

Similar observations and conclusions arise from non-human primate studies in which prefrontal lesions induce deficits in various sequential tasks (Pinto-Hamuy and Linck 1965, Brody and Pribram 1978, Passingham 1985 a,b, Petrides 1991, 1995, Collins et al. 1998). Lesions of specific parts of frontal oculomotor areas like area 8 also induce deficits in sequential behaviors (Deuel 1977, Passingham 1993, Passingham 1985b). The deficits do not concern the sequencing *per se*, but the ability to organize behavior toward multiple places in the environment (Passingham 1985b). It might be related to the involvement of area 8 in

attentional processes (Goldberg and Bruce 1985).

Unit recordings in area 8 in monkey have shown the existence of specific activities related to sequential planning processes (Barone and Joseph 1989, Funahashi et al. 1997). More medially the DMFC, (dorsomedial frontal cortex) which includes the SEF, also presents neural activities related to oculomotor sequences (Mann et al. 1988). In a task which consisted in learning, by trial and error, the associations between spatial targets and arbitrary visual stimuli, Chen and Wise (1995a,b) have shown the existence of different types of activity changes in the monkey Frontal Eye Field (FEF) and Supplementary Eye Field (SEF) in relation to the learning.

In the present experiment, we examine the neural correlates of the execution of a problem-solving task in which the monkey had to find by trial and error the order for touching three fixed spatial targets. Behavioral data have shown that monkeys are able to solve this type of spatial problem (Procyk and Joseph, 1996). Frontal oculomotor areas were selected for study because the solution of the task primarily consisted in the execution of three successive saccades towards the 3 targets. In the companion paper (Procyk et al. 199.), neuronal activity in the anterior cingulate cortex (area 24c) during performance of the same task is reported.

Methods

Animal and Materials

The data reported in this paper were obtained in two rhesus monkeys (*macaca mulatta*). The animal was seated in a primate chair in front of a tangent touch-screen (Microtouch System) coupled to a TV monitor (30x40 cm), in a sound-attenuating box. The screen was located at arm's reach (approximately 21 cm from the eyes). In the front panel of the chair, an arm-projection window (10x10 cm) was opened, and allowed the monkey to touch the screen with one hand. A PC 486 DX 33 computer monitored and controlled the correctness of each touch, as well as the presentation of visual stimuli on the monitor (2x2 cm gray or white squares) which served as light-targets.

The animal worked with 3 targets (figure 1A). The upper target was located 7.5 cm above center of the screen (target U); the two lower targets were located 7.5 cm to the right (target R) and to the left (target L) and 7.5 cm below center. A 3x3 cm white square located 10 cm below center served as starting lever. A 5x5mm central white square served as fixation point (FP).

Eye-movements were recorded with the scleral search coil technique, using two magnetic fields

oscillating at separate frequencies of 45 and 67 KHz (Skalar, eye position meter 3010). They were digitized at 250 Hz. Ocular fixations were controlled by an eye-window (10°x10°) centered on the FP and the targets.

Behavioral paradigm.

The animal was trained on two tasks, a delayed saccade task and a problem solving task.

In the *delayed saccade task* (figure 1B), the animal started a trial by touching the lever with one hand. The white FP appeared on the screen and the animal had to fixate it. One second after FP fixation, either one of the 3 targets (cue) was illuminated at standard level (« gray ») for 500 ms. After a delay (2.5 to 4.5 s) the 3 targets came on. Then, 700ms later, the FP went off. The animal had to orient towards the target-cue and fixate it. When all targets turned "white" (white period = "GO"-signal), the animal released the lever and touched the target.

In the *problem solving task* (figure 1C and 1D), the monkey had to discover, by trial-and-error, the pressing order of the 3 targets. The animal started a trial by touching the lever. The white FP appeared on the screen. The animal fixated on the FP. Eight hundred (800) ms after the beginning of fixation, all targets were simultaneously illuminated at standard level. Then, after 1000-1500 ms, the FP was extinguished and the animal was free to look at the targets. Free oculomotor activity during a trial was allowed only during the 700ms following extinction of FP (or following a target-press). During this period, the animal had to select the first target with the gaze and then, fixate it for 1500ms. When the color of the targets turned "white" (« GO »-signal), the animal had to release the lever and touch the target. If the touch was correct, all three targets were simultaneously re-illuminated at standard level while the monkey kept its hand on the first target, choose the second target with the gaze and fixated it for 1500ms. Then, the targets turned « white » again and the animal touched the second target. The acquisition of the third target followed the same procedure. Each correct touch was signaled by a short tone delivered to the animal from a buzzer located above the screen.

The correct trials were rewarded with a squirt of apple juice. A time-interval of 2 sec separated the last touch and lever onset for the next trial. The incorrect trials due to incorrect touches were aborted by extinction of all targets. If the animal broke the fixations (of the FP or of the targets) or pressed a target before

the "GO"-signal, the trial was also aborted. In all cases, the monkey had to resume the search for the correct order from the beginning until it was successful.

After its discovery at the end of the search period, the sequence was repeated (repetition period) until the animal had performed a total of 4 correct trials (figure 1D). When the series of correct trials was terminated, a central red circle was flashed 3 times on the screen and a tone was delivered through the loud-speaker, indicating a change of sequence to the animal. The different sequences were randomly chosen by the computer, under the condition that two successive sequences never had the same first target. There were 6 different sequences to discover (RUL, RLU, LUR, LRU, URL and ULR). In the figures of this report, aborted sequences due to incorrect first touches are named after the position of the corresponding targets (e.g. sequence R). When the incorrect touches are on the second target, the sequences are named after the two pressed targets (e.g. sequence UL) .

Surgical procedures

The animal was surgically prepared using aseptic technique and under general anesthesia to receive first a scleral search coil and a head holder, and later, recording chambers. The animal first received an intramuscular injection of the neuroleptic chlorpromazine (Largactil 1mg/kg, im). Then, the anesthesia was induced with Ketamine (Imalgene, 10mg/kg, im) and supplemented with intravenous Propofol (Diprivan, iv), diluted at 33% and delivered as necessary to maintain deep anesthesia. During the surgery, the heart rate, pO₂ and temperature were continuously monitored.

The scleral search coil constructed with Teflon-coated stainless steel wire was implanted around the conjunctiva. A bar was fixed on top of the skull with small stainless steel screws and then embedded in an acrylic assembly to permit subsequent head fixation. When behavioral training was completed, the animal was reoperated. With stereotaxic guidance, stainless steel recording chambers were implanted over the hemispheres of the monkey. The position of the chambers was aimed at giving access to the Superior Arcuate Area and to the caudal third of the Sulcus principalis.

After surgery and during 5 days, antalgic (Dafalgan, 125mg, UPSA) and oral antibiotics (Clamoxyl, Soludecadron) were given to the monkey to prevent pain and infection. Eyes were treated with local antibiotic and anti-inflammatory eye-lotion (Chibroxine Chibro-Cadron, MSD). During all the post-surgical period, the head was

daily cleaned with Betadine (Betadine scrub, Sarget) and treated with antibiotics (Staphylomycine, Smith Kline & French).

Data acquisition.

After the monkey had fully recovered, experimental recordings began. Action potentials were recorded extra-cellularly with tungsten microelectrodes plated with platinum black (0.5-1M Ω at 1000Hz). Their tips were exposed by 20-30 μ m. A guide tube containing the microelectrode was first manually advanced superficially into the dura. Then, the microelectrode was advanced into the cortex by a motorized microdrive (Trent Wells). Neuronal activity was amplified, filtered (300-3000Hz) and displayed on an oscilloscope. The action potentials were discriminated from background activity with an amplitude discriminator. During the 2-3 hours of a recording session, task-related cells were recorded while the animal performed the problem-solving task. Since the execution of the different sequences were performed with blocks of four correct trials, a particular attention was put on the replication of sequences during the recording of each cell. If a cell could be held long enough, it was also studied with the delayed response task.

Data collection was controlled by the computer (CORTEX software). Units showing clear changes in discharge rate in relation to one or more task events were selected for on-line storage in digital form (resolution, 1ms). Times of lever-release, times and location of target-pressings, onsets of the successive orienting saccades (from FP to the first target and from one target to the next) were measured and stored. With this information, it was possible to reconstruct off-line the history of each recording session and, within a session, of each search.

In one monkey, prior to unit recordings, we localized an oculomotor area close to the mid-line that elicited by low threshold microstimulations (50-60 μ A) goal-directed and direction-specific saccadic eye movements. In the legends of the figures, the neurons recorded from this region are individually mentioned as belonging to the superior frontal gyrus.

Data analyses

Neuronal activity was analyzed off-line (PCOFF software). Perievent histograms were constructed for all recorded neurons, with activity centered on these events. The firing rate calculated for individual trials in relation to these events constituted the basis of subsequent statistical analysis. Effects of a task event on

the cell discharge were studied with an analysis of variance (Anova ; $p < .05$). If the analysis failed to detect any significant changes in the different situations with regard to a reference period preceding onset of the FP, the data for this cell were discarded.

Neuronal data were classified by visual inspection on the basis of activation in relation to the different task-events. If the neural activity was modified within the 300ms following onset of the targets, the corresponding neuron was defined as « visual ». If the neural activity was modified during the time period preceding the saccade and/or had a maximum closely associated with saccade execution, the corresponding neuron was defined as pre- or peri-saccade. (In the present report, data concerning saccade-related activities are restricted to trials in which the animal made one saccade between two successive target fixations. We designate saccades with two letters. Saccade U-R, for instance, is from target U to target R). Post-saccadic neurons were identified by the baseline activity before the saccade followed by a maximum activity occurring within the 500ms after completion of the saccade. If the neural activity was modified during the fixation periods in relation to the direction of gaze and without peak of activity in relation to eye- or arm-movements, the neuron was defined as a fixation neuron. If the neural activity was specifically enhanced after an erroneous target-press, it was defined as error-response.

To evaluate changes in neuronal activity between search and repetition periods, the responses to simultaneous onset of the 3 targets and the first-saccade-related activity in relation to the first target (U,R or L) chosen by the animal were compared. Activities beyond the first saccade (post-saccade activations and fixation-related activities) were not considered. The search period includes all incorrect trials and those correct trials which were discovered by chance. The repetition period includes all correct trials in which success and reward could be anticipated at the beginning of the trial.

We searched for arm-movement-related activity. Since the first and second target-presses were immediately followed by the second and third saccades towards the second and third targets, arm-movement-related activities could be erroneously interpreted as saccade-related and *vice-versa*. By contrast, the last target-press (on the third target) was generally followed by unpurposeful eye-movements that were made without stable time-relationship with the press. To separate saccade-related and arm-movement-related activity, we used the following criterion: if a cell activity remained unchanged at the time of the

third target-press in all sequences, then the corresponding cell was reputed to be non arm-movement-related.

Histological analysis

After 8-24 months of daily (except W-E) recording sessions, the monkeys received an overdose of pentobarbital sodium and was perfused with saline followed by buffered formalin. The brain were photographed. Frozen coronal sections were taken and stained with cresyl violet.

Individual recording sites that had been marked with electrolytic lesions (20uA, 20sec, tip negative) were identified and the locations of all electrode penetrations were reconstructed accordingly.

Results

Behavioral data

TASK PERFORMANCE. Behavioral data concerning the two monkeys (K and M), obtained prior to the present study, have already been published (Procyk and Joseph, 1996). During the present experiment, the performances were not altered. In every single recording session, the monkeys initialized up to 60 searches. On the average, they found a sequence in 2.47 (monkey K, data from 494 searches at different periods) and 2.09 (monkey M, data from 548 searches) trials. These values are close to the optimal value (2). The good performances were due to a number of behavioral acquisitions. First, the animals had discovered the rule according to which two successive sequences never started with the same target. Second, in a given search, an error was almost never repeated. Third, in 95% of cases, after an error on the second target in one trial, monkeys kept the first and changed the second in the next trial. The 3 repetitions of the correct sequence were performed in 3.28 (K) and 3.15 (M) trials.

EYE MOVEMENTS. In the DRT, the animal made only one orienting saccade from FP to the target. In the PST, during the 3 episodes of 700ms of free oculomotor activity, the oculomotor behavior was stereotyped, even during the search period. The animal made one or, occasionally, two orienting saccades between targets before fixating one. In the two monkeys, the RTs of the first saccade ranged between 250 and 450 ms (fig.3).

The effect of the task period (search vs. repetition) on the saccade RTs was tested.

Figure 3 plots the average RT in the two monkeys in different recording sessions (45 sessions for monkey M, 34 for monkey K) and in the two periods. The analysis shows larger RTs during search in one monkey (M: search vs. repetition: $F=53.22$, $p<0.01$) but not in the other (K: $F=.02$, ns). In monkey M, the task period effect was observed in only 29% of sessions. There were no differences in eye stability - measured by the number of breaks of fixation- in the two periods.

Neural data base. Cortical localization.

We recorded 246 task-related neurons from one hemisphere in the two monkeys during tasks performance. Figure 2 shows the penetrations in which task-related cells were recorded. As discussed below, 157 of these neurons were from cortex within the upper part of the arcuate sulcus (129 in the two monkeys) and from the superior frontal gyrus (28 in one monkey). We term these neurons collectively as SAA (Superior Arcuate Area) neurons. The other 89 neurons were located within and near the caudal third of the principal sulcus. Data concerning these SP neurons are separately presented at the end of RESULTS.

Neurons with multiple activities falling in more than one class were counted in each class (table1). Seven cells which displayed a steady activity change all along a trial, irrespective of the sequence being performed, were not included in these numbers and are not considered further.

SAA Neurons.

VISUAL RESPONSES DURING THE PST. Forty-one (28 + 13) SAA cells displayed visual responses to simultaneous onset of the three targets. The responses were characterized by suppression or activation of the cell.

In 49% (20/41) of cells, the responses were preceded by an anticipatory activity developing during the central fixation. For most (16/20), the target-expectation activity was spatially selective and depended in particular on the position of the target chosen as first target by the animal. An example is illustrated in figure 4. The cell was activated during the central fixation in apparent anticipation of target onset if the first target was U (*upper rasters*). If the first target was R or L (*middle and lower rasters*), there was no anticipatory activity.

In 6 cells, the visual responses were the same, irrespective of the sequence. In the other 35 cells (35/41= 85.4%), the responses depended on the position of the first target chosen by the animal. Three examples of « first-target-dependent » responses are illustrated in figure 5 (A,B,C). In fig.5A, the cell shows an anticipatory activity and a

strong response when the first target is U (*bottom raster*). The response is smaller when the first target is R (*middle raster*) or L (*upper raster*). In fig.5B, the cell is activated by onset of the 3 targets if target L is first (*upper raster*); when targets U or R are first, there is no response (*middle and bottom raster*). In fig.5C, the cell is visuo-saccadic. An anticipatory activity and a strong response are observed when the first target is R (*middle raster*). There is no response when the first target is U (*bottom raster*).

In 3 cells, response of the cell to the first target also depended on the position of the second. Fig. 6C illustrates the response of a visuo-saccadic cell if the target R is first (sequences RLU and RUL *upper rasters*) or second (sequences LRU and URL *middle rasters*). When target R is third (sequences LUR and ULR *lower rasters*) there is no response. In fig.4, the anticipatory activity in relation to target U is more clearly suppressed by onset of the 3 targets in the sequence URL (*third raster from top*) in which R is second than in the sequence ULR (*second raster*) in which L is second.

PRE- AND PERI-SACCADE ACTIVITY. Fifty (50) cells exhibited changes in activity in anticipation -and/or during execution- of the saccades. Most neurons were active when the saccades had a contralateral component. Seven cells were activated or suppressed when the saccades had an ipsilateral component, and 6 with saccades to the upper target (saccades having a vertical upwards component).

An interesting observation in relation to the sequential aspect of the task. concerns the pre-saccadic cells. In 14 cells, the pre-saccade activity was observed not only before execution of the corresponding saccade, but could also be observed before the execution of the preceding saccade. This is illustrated in fig. 6 (A,B,C). In fig.6A, the cell was recorded from the left hemisphere. Rasters are aligned on the first saccade (from FP to target L). The cell is weakly activated when the animal fixates target L and prepares saccade LR (sequence LRU, *second raster*). Activation is stronger when it fixates target L and prepares saccades LU (sequence LUR *lower raster*). The figure shows that the anticipatory activity for saccades LU starts *before* fixation of target L, i.e. before the saccade from FP to L. A similar pattern of discharge is illustrated in fig.6B. The cell was recorded from the right hemisphere. The cell remains silent during fixation of target R in

anticipation of saccades RL (sequences RL or RLU, *upper raster*) and is activated during fixation of target R in anticipation of saccades RU (sequences RU or RUL, *lower raster*). The figure shows that anticipatory activity for saccades RU occurs in some trials before fixation of target R, i.e. before the saccade from FP to R. The visuo-saccadic cell in fig. 6C is activated during the central fixation, in anticipation of saccades to target R (sequences R, RLU and RUL, *upper rasters*). This presaccade activity is also observed during fixation of targets L and U in anticipation of the orientation towards target R (sequences LR, LRU and URL, *middle rasters*). Surprisingly, activation is also observed -although with a weaker and irregular intensity- before fixation of targets L or U, i.e. before the saccades from FP to targets L or U. In the sequences LUR and ULR (*lower rasters*), in which fixation of targets L or U are *not* followed by an orientation towards target R, there is no activation before the saccades from FP to targets L or U.

POST-SACCADE ACTIVATION. Twenty (20) cells had a peak of activity within the 500 ms following an orienting saccade. In 5 cells, the post-saccadic activation only depended on the spatial characteristics of the saccade, regardless of the sequence in which the saccade was executed. In the 15 other cells, the post-saccade activity also depended on the sequence and/or the rank of the corresponding saccade. This is illustrated in fig.7 and in fig.4. In figure 7A, the cell is strongly activated after acquisition of target R by the saccade UR in the sequence URL (*upper raster*) in which acquisition of target R is followed by acquisition of target L. The cell remains silent after acquisition of target R by the same saccade in the sequence LUR (*lower raster*) in which target R is not followed by another acquisition because target is last. In figure 7B, the orienting saccades Fp-L or R-L elicits a distinct post-saccade peak of activity when acquisition of target L is later followed by an orientation towards target U (*first and second rasters*). The peak of activity following the orienting saccades Fp-L and U-L is weaker when the next orientation is toward target R (*third and fourth rasters*). In fig.4 (*middle rasters*), a post-saccade activity is observed after acquisition of target R by a saccade Fp-R in the sequences RUL, not in the sequence RLU. Thus, in this cell, -the only one of this type in our data-, the existence of the post-saccade activation does not depend only on position and rank of the next target, but also on the position of the second next.

FIXATION-RELATED ACTIVITY. Twenty-eight (28) cells were characterized as fixation cells. The activation of 13 cells depended only on the direction of gaze, i.e. on the location of the target that was fixated. In 15 other cells the fixation-related activity also conveyed an information regarding the location of the next target. An example is illustrated in Fig.8. In I, rasters corresponding to correct trials are aligned on the second saccade and fixation. The figure shows that the cell is activated with fixation of target R and, to a lesser extent, of target U. In II, the diagram shows that fixations of targets R, U and Fp (central fixation) induce stronger activation when the next target is L.

SEARCH VERSUS REPETITION. COMPARISON OF VISUAL AND PRE- / PERI-SACCADEIC RESPONSES OF THE SAA CELLS. (In the figures illustrating this comparison, all erroneous trials of the search period are not represented. For the sake of clarity, we have selected for illustration those types of erroneous trials, -errors on the first target and/or on the second-, which gave the better insight on the cell activity in the two periods. The chronology has been abandoned. In fig.6 for instance, sequences R (sequences in which target R was erroneously pressed as first target, *upper raster*) are displayed together with correct sequences starting with target R (sequences RLU and RUL, *second and third rasters*) although they were recorded during search of sequences starting with targets L or U).

The comparison concerns 60 cells which were adequately tested. In a majority of cells (40/62=64,5%), no statistical difference was observed in search and repetition. This is illustrated by the visual responses in fig.5 (A,B). The figures show that the responses when R, L or U are first, are the same in the two periods. In figure 6C, the cell discharge observed during search before and after onset of the 3 targets in the aborted trials R, LR and UL is similar, respectively, to that observed during repetition in the trials RLU or RUL (*upper rasters*), LRU (*middle rasters*) and ULR (*lower rasters*).

In one third of cells (22/62=35,5%), the neuronal activity was different in the two periods. In 10 cells, the target-onset-related, or the first-saccade-related, activities were stronger during repetition. In 12 other cells, they were weaker. Fig.5C and fig.4 illustrate these different types. In fig.5C, response of the cell to onset of the 3 targets when target R is first (*middle raster*) is larger in the search. In fig.4,

anticipatory activity when target U is first is shorter during search (*upper raster*).

The neural and behavioral data suggest the partition of the search trials into three groups. One group (G1) corresponds to trials in which the animal cannot guess the position of the first target. The second group (G2) corresponds to trials in which the position of the first has not been yet found, but can be anticipated on the basis of previous erroneous first touches (logical prediction). The third group (G3) corresponds to trials in which the first target has already been found in previous aborted trials. The data show that the visual responses or the duration of the pre-saccade activity in G2 and G3 are those of the repetition period. Only the trials in G1 have a different profile. This is illustrated in fig.9 by a pre-saccade cell. In I, the neuronal activity is displayed for 7 selected problems (7 blocks, not successive in time). In each block, trials are displayed chronologically. On the left of each trial is displayed the position of the targets that have been pressed in this particular trial. Note that the search strategy was optimal. In the first trial of blocks 2 and 4-7, L was chosen by chance as first target (group G1). The anticipatory activity is short. By contrast, in the second trial of block 1 and in the third trial of block 3, L was predictable as first target, but not yet tested (group G2). The anticipatory activity is lengthened. All data for this cell are represented in part II of the figure. In the *lower raster* are grouped the two trials (indicated by a horizontal arrow) in which target L could be logically anticipated as first target (group G2), and 5 trials in which target L was already known from the preceding aborted trial(s) (group G3). Fig.10 illustrates another example. The cell is suppressed in anticipation of saccades to target R (*upper rasters*) and activated in anticipation of saccades to target U (*lower rasters*) (data concerning target L are not shown and are similar to target U). The figure shows that the suppression and activation of the cell occur later during the search period. The figure also shows that the difference search/repetition primarily concerns trials of the search in which R (and U to a lesser extent) are unpredictable (*first and fourth rasters*).

PATTERNS OF ACTIVATION IN THE DRT AND THE PST. In the DRT, the direction of the saccade is indicated by a cue, the position of which is memorized during the delay. In the PST, the direction of the (first) saccade is indicated by the internal plan. Here we compare in the two tasks the patterns of activity of the cells in relation to the first orientation. The comparison was carried out in 29 cells.

The patterns were very similar in the two tasks. Two representative examples are given in fig.11. In fig.11A, the cell displays, in both tasks, a non-selective anticipatory activity during the central fixation. In both cases, the anticipatory activity is prolonged up to the first saccade if the monkey orients to the left (*left rasters*). If it orients to the right (*right rasters*), the cell is suppressed by onset of the 3 targets in the PST (*upper right raster*) and by the cue in the DRT (*lower left raster*). The cell in Fig.11B (same cell as in fig.9) has a spatially selective presaccade activity. In both tasks, the cell is activated when the monkey orients to the left and is suppressed when it orients to the right (*upper rasters*).

In fig.11B, the cell responds by a phasic activation to onset of the left cue in the DRT but remains unresponsive to the simultaneous onset of the 3 targets (*Bottom raster. Left*). All cells responding to the cue in the DRT (5 units) had no response to the 3 targets. To test the hypothesis that the lack of response to the 3 targets was due to the complexity of the stimulus, these 5 cells were further studied with a modified DRT. In this version, the cue alone - instead of the 3 targets - was represented at the end of the delay period. The cells did not respond to the second onset of the cue (data not shown). These data provide evidence that the complexity of the stimulus was not the determining factor.

ERROR-RELATED ACTIVITY. Error-responses were observed in 20 cells. Error-related activity was either a brief inhibitory or excitatory response following the incorrect touch or a long lasting inhibitory or excitatory response with a larger latency. Only 4 cells were specific to the errors. The others were also visuo-saccadic. Eight (8) error-cells responded not only to the errors but also to the signal indicating a change of sequence or to a break of fixation (figure 12).

Spatial selectivity was observed in 5 error-cells. The responses were stronger when the monkey erroneously pressed a given target. Rank selectivity was observed in 2 cells which responded primarily to errors occurring on the second target.

ARM-MOVEMENT No clear arm-movement-related activity was recorded. In 5 cells only, a weak activation at the time of the last touch was indicative of a possible contribution of the arm-movement to the saccade-related activity (for instance fig. 11. *right bottom raster*)

SP Neurons.

TASK-RELATED CELLS. The different types of neurons recorded from the superior arcuate area were also encountered in this population, but in different proportions (table 1). We focus here on the cell activity during the PST.

Of the 89 SP neurons, 20 had a visual response to onset of the three targets. In one cell only (1/20), an anticipatory activity was observed which depended on the position of the first target. In all other visual cells, there was either no anticipation or an anticipation that was not first-target-dependent. Seven cells (7/20) had a specific response to targets onset that depended on the position of the first chosen by the animal. In the other cells (13/20), the response was the same, irrespective of the position of the first.

Twenty-one (21) cells were activated with saccades having a contralateral component. In a majority (15/21), the activation depended on the spatial characteristics of the saccade, not on its rank in the sequence. In the 6 other cells, the saccade-related activity was larger when the corresponding saccade was last. Seven (7) cells had a peak of activity after an orienting saccade. In 2 cells, the post-saccade activation depended on the existence and position of the next target.

Among 20 fixation cells, the discharge rate of 2 cells was larger when the corresponding target was second in the sequence.

Error-related activity was recorded in 5 cells. Rank selectivity was observed in 3 cells. Four (4) cells presented significant activity at reward presentation which also depended on the location of the last target.

Following the correct trials, we observed in 5 cells a long lasting activity following the last touch. In 4 of these cells, the level of activity was spatially selective and depended on the position of the last target. Twelve (12) cells responded to the signal indicating a change of sequence.

SEARCH VERSUS REPETITION. COMPARISON OF VISUAL AND PRE- / PERI-SACCADIC RESPONSES OF THE SP CELLS. In 27 SP cells, 6 (22%) displayed a difference search vs. repetition. In all other cells, the activity preceding or following onset of the three targets and/or the activity associated with preparation of the first saccade was identical in the two periods.

DISCUSSION

Our data shed light on the role of the superior arcuate area in the execution of spatial problem solving tasks. They reveal that, at the beginning of each single trial, the animal constructs a cognitive

representation of the target space and an oculomotor plan which constitute one response, correct or incorrect, to the problem to solve.

Neuronal organization of the oculomotor plans during repetition. Selection of the successive targets

During the central fixation, target expectation activity, visual responses and presaccade activities depended on the position of the target which the animal had selected as first. In a few cells, visual responses and presaccade activities depended on the position and rank of the two first. These data support the conclusions of Goldberg and Bruce (1985) regarding the role of the arcuate area in spatial attention, but they go beyond. They show the existence, prior to the onset of the targets, of attentional phenomena which relate to an organized representation of the target space and to a oculomotor plan. This is the plan that the animal executes during the phase of target acquisition.

When the phase of target acquisition was in progress, different aspects of the organization of the oculomotor plan could be further analyzed through the pre-and post-saccade and through the fixation-related activity. The *presaccadic* cells were activated during the time period preceding a saccade. An interesting point is that, in a number of cells and in specific sequences, long-lasting presaccade activity related to the second saccade was anticipated before, -and was not altered by execution of-, the first. The cells were active as if the gaze was already on the starting point for the second saccade. These data provide additional evidence that the oculomotor plan can anticipate two saccades in advance. These anticipatory phenomena are reminiscent of-, and might have a functional link with-, the « predictive remapping » which has been described in visual cells of parietal cortex (Duhamel et al. 1992). In predictive remapping, cells respond to a visual stimulus that will be brought into their receptive field by an impending saccade, as if the stimulus was already present in it, i.e. as if the saccade had already been made.

If it is to be useful, the target space must be remapped in conjunction with each saccade to signal the next target with reference to the current position of fovea and the position of the already pressed targets. The role of a group of *fixation* and *post-saccade* cells can be analyzed in this framework. The fixation cells observed in the present experiment might relate to attentional phenomena for targets that are

acquired by the gaze (Bon and Lucchetti 1996). In a number of cells, the fixation-related activity was altered by the existence and position of the next target. Thus, these cells might also participate in attentional phenomena to targets that were to be acquired. A proportion of post-saccade neurons were selectively activated after an ipsilateral saccade towards a target, provided that 1) the corresponding target was not the last in the sequence, and 2) the next target, with respect to the new direction of gaze, was contralateral to the recording site. One hypothesis is that the post-saccade activity participates in the selection of the next target relative to the position of the just acquired target, and possibly in the enhancement of its salience at a perceptual level. The same type of activity has been recorded in a spatial sequencing task by Kermadi and Joseph (1995) in the caudate nucleus.

Organization of the plan during the search period

In about two third of the cells (65%), the activity level during search and repetition was statistically the same. These data reveal a great similarity in the organization of the target space and of the oculomotor plan in the two periods. They also reveal an important aspect of the animal's strategy during search. In fig.6B, the cell has the same profile in the aborted trials RU and in the correct trials RUL (*bottom rasters*). In fig.6C, the cell has the same profile in the aborted trials LR and the correct trials LUR and URL (*middle rasters*) or in the aborted trials UL and correct trials LUR and ULR (*bottom rasters*). The similarities of the discharge patterns show that the animal anticipates the second target before having acquired the first, not only in the correct trials, but also in the incorrect trials. Analysis of the behavioral context at the time of the incorrect trials in fig.6B and 6C shows that the animal had no information regarding the rank of any of the targets. Thus, these data demonstrate that, in each single trial of the search period, the animal always tests a global solution to the problem, even if it has no information on the first target.

In 35% of cells, activity level of the visual and pre-saccade cells was different in the two periods. Chen and Wise (1995a, b) have described modulations of neuronal activity in the SEF and in a region of the FEF slightly more caudal than our recording sites, in an oculomotor task in which the animal had to learn by trial and error the association between a new visual stimulus and a spatial position. A population of visual and presaccade cells display increases or decreases of activity during the course of learning (their

« learning-dependent » cells). The proportion of learning-dependent SEF cells (37%) and, within this group, the proportion of increases and decreases of activity were close to the proportions observed in the present experiment. These investigators relate the modulations of activity to learning.

The present task is not performed in a context of new learning, but in a context of recall and test of well-known solutions. Our hypothesis is that the modulations search/repetition reflect different stages in the construction of the solution. The deficit of the « ON » responses and of the presaccade activity strongly suggests a deficit in the mechanisms of target anticipation, target selection and saccade preparation at the beginning of a search. The deficit might illustrate the difficulty to erase the previous solution, to construct a new hypothesis and/or to turn it into an oculomotor plan. Quintana and Fuster (1992) have shown that motor-coupled activities in prefrontal cortex during a DMS task increase with the probability with which the animal could predict and prepare for a specific movement. By contrast, the stronger activity observed during search might relate to attentional mechanisms specific to the generation of new hypotheses.

Alternative interpretations include the possibility that the modulations reflect differences in saccadic RTs, arousal or reward expectation. The first hypothesis is not likely. Differences in the saccadic RTs were observed in only one monkey in only about one fourth of the recording sessions. In fig.4,5C, 9 and 10, the saccadic RTs are statistically the same during search and repetition, although the cell activity is different. During search, the alterations of the saccade latencies (larger by about 100-200m) never are of the same magnitude as those of the presaccade activity (shorter by one second or more). As for arousal, the strategy and the performance in the search period were not different during the recording sessions of cells with -or without -search-related alterations of activity. Reward predictability might have a more serious effect. Schultz (...) has shown that movement preparatory activation was different for rewarded and unrewarded movements. Reward expectation is low at the beginning of a search and might have a detrimental effect on different types of anticipatory activity.

The search process. Role of the error-cells

Cell activity associated with errors has been described in the lateral prefrontal cortex of monkey (Rosenkilde et al. 1981, Niki and

Watanabe 1979, Kubota 1982, Watanabe 1989). Kubota (1982) recorded cells from the dorsolateral and ventral convexities of prefrontal cortex in a reversal task. In his study, 18% of task-related neurons were activated when monkey made an erroneous response. Watanabe (1989) recorded 8 cells (3.7% of post-trial activities) which were active specifically for erroneous trials in a Go-No Go discrimination task. One hypothesis is that error-related activities are involved in the rejection behavioral strategies (Niki and Watanabe 1979, Rosenkilde et al. 1981, Watanabe 1989). It is likely that the error-cells of the present experiment participate in the rejection of the tested oculomotor plan.

An important question concerns the utilization of the errors by the animal to construct the correct solution. It was tempting to speculate that the error-related activity in a given trial was indicative of the alterations of the oculomotor plan in the next. This hypothesis did not receive much support from our data. First, in 75% of the cells, the error-signals were either spatially- or temporally-selective or were not specific to erroneous touches (fig.12). These error-signals do not provide the information specific to the current trial and indicative of the alterations to bring to the next. Second, in the remaining 25% (5 cells), the hypothesis was difficult to test because it required a great number of erroneous trials, made in various conditions. This number always exceeded the average number of errors actually made during a cell recording.

Comparison of two types of spatial sequences. Behavioral and neural data.

Before being trained and tested in the problem solving task (PST), the two monkeys had been trained in a « guided » sequence task, a delay-task previously used by Barone and Joseph (1989). The aim of this training was to compare, in the same animal, the neural organization of the oculomotor plans in the two tasks. The comparison could not be carried out (Procyk et Joseph, 1996). One animal learnt the task by trial and error, but could not learn the « guided » task; the other animal learnt the guided task, but secondarily solved it by using the trial and error procedure as soon as it was familiar with the PST. These behavioral results suggest that the trial and error procedure is easier.

In the guided task, the targets are successively illuminated while the animal is in central fixation. The animal has to keep in memory their order of illumination and, after a short delay (3-4 seconds), has to press the targets in the same order. The oculomotor plan is constructed once for all at the beginning of each single trial. In the SAA region,

Barone and Joseph (1989) have shown that sustained or tonic activity was a prominent feature of the task-related neurons. Analysis revealed that the neurons kept track of the position, rank and state (pressed or not) of all targets at all stages of the sequence execution. In particular, they kept track in active memory of the position of the already-pressed targets.

In the trial and error procedure, the plan is constructed step-by-step, through repeated trials on the basis of correct or incorrect gaze orientations. The activity of task-related neurons can always be analyzed in terms of selection of the next target(s) or preparation for forthcoming saccade(s). Cell activity providing direct information on the position and order of the already pressed targets is not identified. Specific neuronal activity representative of the particular sequence in progress is not detected during the inter-trial period. Sustained or tonic activity of neurons is not as prominent a feature as it was in the guided-task. We conclude that the information which is stored in the superior arcuate area in the guided task and in the trial and error task is different and that the memory processes are different.

One hypothesis is that, in the trial and error procedure, part of the information acquired in the successive trials is not kept in active memory, but is stored through the basic processes and structures of the implicit and/or explicit memory specific to the short-term. In the retrieval of the correct and most recent information from the cumulative record of all information acquired in previous sequences, the prefrontal cortex would have a major role. The specific role of the frontal oculomotor areas would be to turn this information into a saccade or into an oculomotor plan.

Comparison of internally guided PST and externally guided DRT.

The similarity of the pre- and peri-saccadic activity associated with the first orienting saccade in the DRT and in the PST shows that a distinction between self-organized (in the PST) and externally-cued (in the DRT) saccades is not relevant in the present case.

Our data indicate that cells responding to a directional cue in the DRT, do not respond again to the same cue delivered during the delay between cue offset and the orienting saccade. Cells have a response to onset of the cue in the DRT and are thus considered as visual, but have no response to onset of 3 targets in the PST and are considered as *not* visual. This suggests that, once the oculomotor plan is prepared, visual cells in the oculomotor areas

remain unresponsive to distractor- signals or to signals which do not provide additional information to the plan. We conclude that the SAA region is part of a neural network responsible for the rejection of visual interferences in oculomotor tasks.

Regional differences.

On the convexity, the borderline between the SAA and the SP region was arbitrarily located at equal distance of both sulci and the neurons were affected to the two groups accordingly. Although the same groups of neurons were recorded from the superior arcuate area and from the caudal part of SP, our data show substantial differences between the two regions. First, the most clear-cut modulations of firing in relation to the plan were observed among the SAA cells. The firing of the SP cells was sometimes more complex to describe, as if the oculomotor plan was not the direct and/or unique source of the observed changes. Second, the oculomotor plan did not pervade the SP cell activity as it did the SAA cells. Prior to onset of the targets, a plan-dependent anticipatory activity was observed in one SP cell only (1/20); in the SAA cells the proportion is 16 out of 20. A high percentage (50/61=82%) of the responses of the visual and post-saccadic SAA cells were modulated in relation to the plan; in the caudal part of SP, the proportion drops to 9/27= 33%. In SP, activity pre- and peri-saccade activity was often larger for the last saccade, but this effect might be related more to reward expectation than to the construction and updating of the oculomotor plan. These data suggest a prominent role of the SAA region in the construction and control of the oculomotor activity associated with the task. The caudal part of the SP cortex has an important role in cognitive tasks such as the spatial DR tasks (Funahashi et al. 1989) but its involvement in the execution of oculomotor plans appears to be weaker (see Barone and Joseph 1989 for a similar conclusion).

In the SAA group, neurons were recorded from pre-arcuate cortex, within the superior arm of the arcuate sulcus and from a more medial area in which SEF is located. The SAA group would include neurons from the dorsal part of the so-called area 8A and from the area often named DMFC (dorsomedial frontal cortex) (Tehovnik and Lee 1993, Mann et al. 1988, Di Pellegrino and Wise 1991, Bon and Luchetti 1992) or F7 (Matelli et al. 1991) which includes the SEF. In DMFC, eye-movement and fixation-related activities have been recorded, although some activities linked to arm movements have also been reported (Bon and Luchetti, 1992, Di Pellegrino and Wise 1991). This region has connections with parietal areas involved in visual and oculomotor functions (PO, 7m and LIP), mesial frontal (preSMA, CMAr), and prefrontal areas (46, 9, 8A) (Arikuni et al. 1988, Barbas and Mesulam 1981, Barbas and Mesulam 1985, Cavada and Goldman-Rakic 1989, Stanton et al. 1993, Huerta and Kaas 1990, Bullier et al. 1996, Tanne et al. 1995, Rizzolatti et al. 1998).

It has been recognized that the medial frontal cortex (SMA, pre-SMA and anterior cingulate) is important in organizing and learning sequences of movements (Goldberg 1987, Tanji and Shima 1994, Procyk et al. 1997, Nakamura et al. 1998) and in the generation of a sequence of remembered saccades (Gaymard et al. 1990). By contrast, the role of the superior arcuate area in sequencing has not been underscored, except by Barone and Joseph (1989). Our data confirm the role of this region in the organization of the target space and in the planification of oculomotor sequences. They support the idea that this region is involved in the organization of behavior toward multiple places in the environment (Passingham 1985b).

**ARTICLE 4: MONKEY ANTERIOR CINGULATE ACTIVITY IN ROUTINE AND
NON-ROUTINE SEQUENTIAL BEHAVIORS**

E. Procyk¹, Y.L. Tanaka² and J.P. Joseph¹

¹*INSERM, Unité 94: Espace et Action, 16 av Lépine, Case 13, 69676 Bron,
France*

²*Dept. of Physiology, Nihon Univ. Sch. of Med., Tokyo, Japan.*

The anterior cingulate (AC) cortex is considered as a key cortical area involved in monitoring action for new and challenging situations. We report here unit activity recorded in the AC sulcus of macaque monkeys while they performed spatial sequential problem solving tasks, which included periods for search and periods for repetition of the problem solutions. The data show that task-related neurons encode the numerical order of sequence components, irrespective of which movement is executed and regardless of their kinematics. The data also demonstrate the existence of neurons (68%) with differential activity during search and repetition periods. Search-related activity was recorded when the situation required flexibility of the behavioral responses. The activity specific to the search ended when the animal, having accumulated enough information through the trial and error process, had found the solution, but had not yet tested it. Repetition-related activity might correspond to a regime of memory-based motor performance in which errors are less frequent and attention to action less necessary.

Several theoretical propositions suggest a separation between cerebral structures mostly involved in the elaboration of non-routine behaviors (learning, problem solving), and those prevailing in the execution of routine behaviors (automatic responses in well-learned situations) (Shallice 1988, Wise et al. 1996). According to brain imaging studies, the anterior cingulate cortex (ACC) is one of the former. For example, a rostral cingulate zone is specifically activated during sequence learning or during conditional association learning (Passingham 1996, Paus et al. 1993). Activation of the rostral ACC is also consistently observed when humans are subject to free response selections. This suggests a role for ACC in attention to action and in the executive processes devoted to the selection of appropriate responses to new situations (Passingham 1996, Paus et al. 1993, Posner et DiGirolamo 1998, Jueptner et al. 1997a). The rostral ACC has also been proposed to be specifically involved in monitoring response competition in situations where errors are likely to occur (Carter et al. 1998). The review of functional imaging and neuroanatomical data suggests a correspondence between rostral ACC in human, and the cortex of the anterior portion of the cingulate sulcus in non-human primates (Picard et Strick 1996, Devinsky et al. 1995, Zilles et al. 1995). To date, however, very few neurophysiological data in monkey are available to support this correspondence. Only recently have single unit recordings in the rostral part of the cingulate sulcus of monkeys shown activity specific to motor set for self-paced movements and to voluntary movement selection based on reward (Shima et al. 1991, Shima et Tanji 1998).

In the present experiment, we test the role of the cortex of the anterior part of the cingulate sulcus in the monkey, and in particular of its dorsal bank termed ACd, in the elaboration of routine and non-routine behaviours, by using a sequential

problem solving task. The task consisted in finding, by trial and error, the correct sequence for touching 3 fixed spatial targets (search period, non-routine). When the solution was found, it was repeated 3 times (repetition period, routine). Because the monkeys knew, prior to recording, each of the 6 possible solutions, the task was not designed to study basic learning processes. Their only problem was to find out which sequence was correct at a given time. As such, this task particularly relied upon the processes involved in new response selection, motor plan flexibility, and behavioral outcome monitoring.

Results

When the recording sessions began, the two monkeys found a solution in 2.15 (monkey 1) and 2.86 trials (monkey2) (optimum 2.0) (Data from, respectively, 25 and 10 representative recording sessions). Ninety-five percent (95%) of searches were optimal. Monkeys rarely repeated incorrect touches. When the first target was correct but not the second, on the next trial the monkeys returned to the correct first target and changed the second (Procyk et Joseph 1996). Up to 60 problems could be performed during a single recording session.

In monkey 1, hand RTs were consistently shorter during repetition. In search or repetition, RTs or MTs for the second and third movements were comparable, but each was shorter than for the first. In monkey 2, MTs were consistently shorter during repetition. RTs and MTs for the first and second movements were comparable, but each was longer than for the third. Data from representative recording sessions in monkey1 show that saccadic RTs to the successive targets varied according to the different types of trials. During repetition, saccade onsets often preceded the target touches (**fig.2**). There were no

differences in eye stability - measured by the number of breaks of fixation- in the two periods.

Neural activity was recorded from the anterior part of the dorsal bank of the cingulate sulcus. The recording sites were located at rostro-caudal levels anterior to the genu of the arcuate sulcus and posterior to the anterior extent of the superior branch of the arcuate sulcus (**Fig. 1d**). This dorsal part of the anterior cingulate sulcus is adjacent to the pre-SMA and is considered as a subfield of area 24c (Dum et Strick 1991, Matelli et al. 1991, Gabbot et Bacon 1996). 190 task-related neurons were recorded. Among these, 65 neurons (65/190=34%) demonstrated activity changes related only to the onset of targets, reward, or error events and are not considered further in this report. The remaining 125 neurons (125/190=66%) (109 in monkey 1 on both sides and 16 in monkey 2 on one side) demonstrated activity changes during the period of target acquisition by the gaze and by the arm.

ENCODING OF SERIAL ORDER

The period of target acquisition was divided into 3 epochs and each epoch into 3 task-related intervals. Interval-specific activity was tested for relatedness to one of the spatial variables and to the serial position. Serial position had the strongest effect on the activity (**Table 1** and **fig. 3a**). In 37 neurons (30%), serial order was the only determinant of activity changes in at least one type of interval (pre-acquisition, delay or post-acquisition interval). In these neurons, the intervals with order effect have been classified by ordinal positions of components (table 2). In 80 neurons, both order effects and space effects induced activity changes. In 8 neurons, neither spatial nor order effect were detected. Table 2 shows the distribution of serial order effects in terms of specific serial position associated with highest, medium and lowest mean firing rates. Two examples of serial order effects are illustrated (**fig. 4a** and **b**). In **a**, the cell is primarily active in the task-interval preceding the first and second touch, regardless of the position of the hand and of the targets. In **b**, the cell is primarily activated during the delay-interval preceding the second touch.

SEARCH- AND REPETITION-RELATED ACTIVITY

Interval-specific activity was also tested for relatedness to search vs. repetition. Among 1125 intervals (9x125), 316 (28%) were different in search and repetition. After correction of differences that might be due to hand RTs and MTs, 226 intervals (20%) were still different (**fig. 3b**). They represent 87 (68%) neurons in which at least one interval was statistically different in the 2 periods. In a majority of neurons (68/87=78%), the discharge modulations between search and repetition in the different intervals were coherent.

These cells could be classified across intervals as "search-preferring" (40 cells) or "repetition preferring" (28 cells) (**Fig. 5, 6**).

NEURONAL TRANSITION FROM SEARCH TO REPETITION

The solution to a problem could always be anticipated after a correct or incorrect second touch and before the first reward. If the second touch was correct (by chance), then the third target was obvious. If the touch was incorrect, then the solution could be found in the next trial by keeping the first target and changing the second. Data show that the neural transition from search to repetition always occurred after the second touch. In the 'b' trials, in which the second touch was correct by chance, the activity after the touch becomes **transitional** or analogous to that observed after the second touch during the 'e' trials (**fig. 6**). In the 'd' trials, which were executed immediately after the 'c' trials, the activity becomes specific to that observed during the 'e' trials (**fig. 5** and **6**). This property is also illustrated in **fig. 3b** showing that search/repetition differences are observed in only 8% of intervals 8 and 9 (task-intervals after the second touch). Population data for neural activity illustrate the same property (**Fig. 7 a,b**). Importantly, ~~In a few cases the pattern of activity recorded in the 'd' trials was transitional between the search-related and the repetition-related activity (Fig. 3a).~~ the transition from search-related to repetition-related activity occurred only when the whole sequence could be anticipated. Anticipation or knowledge of only one target did not alter the search-related activity observed for this target.

Discussion

The main results reported here were observed in the two monkeys.

SERIAL ORDER EFFECTS.

During repetition, in monkey1, RTs and MTs to the 2nd and 3rd target were consistently shorter than to the 1st; in monkey 2, RTs and MTs to the 3rd were consistently shorter than to the 1st and 2nd. These patterns, first \neq second = third, and third \neq first = second were characteristic of only 4 sub-types of numerical order effects (**table 2**). Thus, part of the numerical order effects did not result from ordinal-dependant differences in the way movements were performed.

It has been shown that the serial order of stimuli may be encoded in primary motor cortex, superior arcuate area, and caudate nucleus (Carpenter et al. 1999, Barone et Joseph 1989, Kermadi et Joseph 1995). It has also been demonstrated that the relative or absolute (ordinal) position of specific movement components within a sequence may be encoded. Sequence-related activity reflecting the relational

order of specific ocular fixations (in arcuate cortex) or of movement components (in SMA) has been demonstrated (Barone et Joseph 1989, Tanji et Shima 1994). Clower and Alexander have shown that the serial order of specific components within a sequence, irrespective of which movements precede or follow, may also be represented by the activity of SMA and pre-SMA neurons (Clower et Alexander 1998). Kermadi and Joseph presented in the caudate nucleus the first evidence that the activity of neurons may reflect the serial position of sequence components, irrespective of which component is performed and of which movements precede or follow (Kermadi et Joseph 1995). The present results also establish the serial position of sequence components, irrespective of which component is performed, as an important determinant of anterior cingulate activity.

SEARCH VERSUS REPETITION

The data demonstrates that one group of neurons in the AC cortex is more active during the search and another group is more active during the repetition. Our results rule out the possibility that the difference is simply due to the characteristics of arm-movements in the two periods. One hypothesis relates the search/repetition differences to sequence retrieval. Search-related activity would be involved in the retrieval of procedural information (i.e., retrieval of one of the six learned sequences) from long-term memory registers. Another hypothesis relates the differences to reward expectation. It has been shown that movement-related activation in caudate nucleus and in orbito-frontal cortex is different for rewarded movements and non rewarded movements (Schultz et al. 1997). This hypothesis is supported by our data showing that the transition occurs only if the whole sequence is anticipated. A third hypothesis relates the differences to the monitoring of sensory-motor loops. Data obtained in one monkey show that the time relationships between target-press and saccade onset are different in the two periods. This suggests that the central control of action is different in search and repetition. The search-preferring cells would be specific to a situation requiring evaluation of the outcomes, short-term memory of the movements and flexibility of the behavioral responses. The transition from the search-specific to the repetition-specific activity would correspond to a switch from a regime of free selection of motor responses in which errors are frequent, to a regime of memory-based motor performance in which errors are unlikely and the controls less necessary. The hypothesis is in agreement with monkey data showing that ACd is involved in the self-generation of simple movements when the situation requires flexibility of the responses (Shima et Tanji 1998). Our data

also support the hypothesis of a functional correspondance between human and monkey AC cortex. The hypothesis of a differential control of routine and non-routine actions is also supported by data recorded from the pre-SMA during sequential procedural learning, which identified two groups of cells (Nakamura et al. 1998). One group was more active during learning of new sequences (new-preferring cells) and the other during execution of learned sequences (learned-preferring cells). Other data suggest that the pre-SMA is involved in the updating of motor plans (Shima et al. 1996).

ANTICIPATION OF THE SOLUTION

One finding of this experiment concerns the time of the transition from the search-related to the repetition-related activity. The transition is observed as soon as the animal, having acquired enough information during the trial and error process, could predict or anticipate the solution and the reward. One hypothesis is that the monkey had learned during the training sessions all the configurations and transitions which directly led from an incorrect sequence in one trial to the solution and the reward in the next.

Methods

ANIMAL AND MATERIALS. The animal was seated in a primate chair in front of a tangent touch-screen (Microtouch System) coupled to a display monitor located at arm's reach. A computer controlled the presentation of visual stimuli on the monitor which served as light-targets and recorded the position and correctness of each touch (CORTEX software). Eye-movements were recorded using the scleral search coil technique. The position of the gaze was controlled by a moving eye-position window (12X12°) centered on the FP or on the different targets. Surgical procedures and electrophysiological techniques, described previously¹⁹, were carried out according to the European Communities Council Directive (1986).

BEHAVIORAL PARADIGM. The task consisted in finding, by trial and error, the correct sequence for touching 3 fixed spatial targets (**Fig. 1**). The animal began a trial by touching the lever, at which time the FP immediately appeared on the screen. The animal was required to fixate its gaze on the FP, which then remained illuminated for 2s. 800ms following fixation, all targets were simultaneously illuminated at the standard level. When the FP was extinguished, the animal was required to acquire the 1st target with its gaze within 600ms. After a first period of gaze fixation (900-1200 ms) on this target, all targets turned white ("GO" signal), and the animal had to release the lever and touch the target during the

subsequent 1000ms. If the touch was correct, all three targets were re-illuminated at the standard level, while the monkey maintained its hand position and performed a saccade to the 2nd target. After another period of fixation, the targets turned white and the animal had to touch the second target. Acquisition of the third target followed the same rule. Oculomotor activity was free in the time-period after target release (by the hand), target press and 600 ms after the target-press. A drop of juice was given at the end of a correct trial. A correct trial is defined as the case in which the three touches were performed in the correct order. The sequence was repeated until the animal had performed a total of 4 correct trials, i.e. the first correct and three repetitions (**Fig. 1c**). When the repetition period was terminated, a central red circle was flashed 3 times and a tone was delivered indicating to the animal a change of sequence. In the case of an incorrect touch, a break of fixation, or an early touch, all targets were extinguished and the trial was aborted. The monkey then had to resume the search from the beginning. There were 6 different sequences to discover (LRU, LUR, ULR, URL, RLU and RUL). The successive sequences were chosen randomly, with the condition that two successive sequences never had the same first target.

Action potentials were recorded extra-cellularly with tungsten microelectrodes. During the 2-3 hours of a recording session, task-related cells were recorded while the animal performed the problem-solving task. Data collection was controlled by the computer. Units showing clear changes in discharge rate in relation to one or more task events were selected for on-line storage in digital form (resolution, 1 ms).

DATA ANALYSES. Times of lever-release, target-pressing and onset of the successive orienting saccades were measured and stored. Hand reaction times (RT) (with respect to the GO-signal), movement times (MT) and saccadic RTs (with respect to a target-press) were computed. (In monkey 2, oculomotor activity could not be controlled during the testing sessions).

Perievent rasters and histograms were constructed for all recorded neurons (PCOFF Software). Neuronal discharge was categorized by the epoch in which it occurred (E1, E2 and E3); E1 (FP offset → first target touch), E2 (first touch → second touch) and E3 (second touch → third touch). Each epoch was divided into 3 successive intervals of approximately the same duration, referred respectively as post-acquisition- (FP offset or target touch → +600ms), delay- (+600ms

→ GO-signal), and pre-acquisition interval (GO-signal → target-touch) (**fig. 1e**). The 3 types of interval were considered as separate cases. A cell might show task-related activity in more than one interval. Trial-by-trial discharge rates were computed for each interval in the three epochs and were the basis of the statistical analysis. The reference was the 500 ms period preceding onset of the targets.

Interval-specific activity during correct trials was tested with a one-way ANOVA ($p < .05$) for relatedness to ordinal position (3 epochs: 1st, 2nd, 3rd) and to spatial variables (target of origin and targeted endpoint of the hand-movement or of the saccade). If there was a main effect with the ordinal position, planned comparisons ($p < .05$) were made of mean firing rates associated with the 3 serial positions which were ranked by magnitude (m_1, m_2, m_3). Two linear contrasts $m_1 - m_2 = 0$ and $m_2 - m_3 = 0$ resulted in the subclassification of **table 3**²¹.

To test differences between search and repetition, the different types of trials were considered. 'a': trials in which the first touch is incorrect; 'b': correct trials which is successful by chance; 'c': trials in which the second touch is incorrect; 'd': correct trials which immediately followed the 'c' trials; 'e1-e3': correct trials which correspond to repetitions. We defined a search period (trials 'a', 'b', 'c') and a repetition period ('d', 'e1', 'e2', 'e3'). Activity of the 9 intervals in one period was compared to the activity of the corresponding intervals in the other (Mann-Whitney test, $p < 0.05$). Activity found selective for search vs. repetition was also tested with an ANCOVA ($p < 0.05$) for relatedness to hand RTs and MTs (activity in the post-acquisition intervals (4, 7. cf. **fig. 1e**) was analyzed in relation to the RTs and MTs of the preceding arm-movement; activity in the delay and pre-acquisition intervals (2, 3, 5, 6, 8, and 9) in relation to the RTs and MTs of the next arm-movement). χ^2 goodness-of-fit test was used to compare the relative frequencies of categorized activity. All statistical analyses were performed with STATISTICA®.

Acknowledgments. We thank W. Clower, J. Bullier, M. Jeannerod, and J. Schlag for their comments on a previous version. V. Auger, C. Baleyrier, V. Gaveau, M.L. Loyalle, P. Monjaud and C. Urquizar for technical assistance. This work was supported by GIS sciences de la cognition, France.

**RAPPORT EXPERIMENTAL SUPPLEMENTAIRE: INACTIVATIONS DU CORTEX
CINGULAIRE**

**Déficits dans une tâche de résolution de problème à la suite d'inactivations du
cortex du sillon cingulaire antérieur chez le macaque**

E. Procyk, Y.C. Chen*, et J.P. Joseph
* *Shanghai Brain Research Institute, China*

Résumé

La tâche de résolution de problème a été développée pour étudier chez le primate non-humain les processus de planification séquentielle par essai-erreur. Cette tâche consiste à *rechercher* puis à *répéter* une séquence de touches sur 3 cibles visuelles fixes. Les travaux précédents ont montré un rôle particulier du cortex du sillon cingulaire antérieur lors de cette tâche.

Nous avons injecté un agoniste GABA (muscimol) dans les mêmes régions chez un singe rhésus. Une augmentation des temps de réaction a pu être observée dès la fin des injections. Cette altération des temps de réaction touchait différemment les périodes de recherche et de répétition des séquences. Un effet plus tardif est apparu pour les scores de l'animal dans la recherche et dans la répétition. Ces données suggèrent donc un déficit d'initiation des mouvements ainsi qu'une altération des processus de planification. Les résultats sont discutés au regard des résultats électrophysiologiques.

Introduction

Chez le singe, le sillon cingulaire antérieur contient plusieurs aires impliquées dans la motricité squelettique. La partie la plus antérieure du sillon, qui comprend l'aire cingulaire motrice rostrale, est connectée au cortex préfrontal dorsolatéral, au gyrus cingulaire antérieur, à la preSMA, et, plus faiblement, au cortex moteur primaire. Il a été montré que les neurones de cette partie rostrale participent à la planification de mouvements auto-générés (Shima et al. 1991). Ces mêmes auteurs ont montré que l'injection de muscimol dans ces régions entraînait un déficit d'adaptation des réponses motrices volontaires à une modification de la quantité de récompense délivrée (Shima et Tanji 1998).

Les activités unitaires recueillies dans le cortex du sillon cingulaire antérieur du macaque ont montré, lors d'une tâche séquentielle de résolution de problème, un codage des mouvements selon leur ordre dans les séquences, ainsi qu'une dépendance des activités aux phases de recherche et de répétition des séquences (article 4). Afin de préciser l'importance du cortex cingulaire dans la réalisation de la tâche de résolution de problème, nous avons inactivé cette région par injection d'une solution de muscimol (agoniste GABA). L'impact de l'inactivation fut mesuré sur les performances comportementales ainsi que sur les paramètres des mouvements.

Méthodes

Sujet.

L'expérience fut menée sur un singe rhésus (*macaca mulatta*) avec lequel une étude comportementale et des enregistrements électrophysiologiques avaient déjà été menés (Procyk et Joseph 1996, articles 3 et 4). L'animal utilisait la main gauche pour effectuer les différentes tâches.

Dispositif et paradigmes.

Le dispositif et les tâches comportementales ont été décrits dans les études précédentes. En résumé, l'animal était placé face à un écran tactile couplé à un moniteur vidéo sur lequel des cibles visuelles étaient présentées (un point de fixation au centre de l'écran, trois carrés disposés en triangle autour du point de fixation (cibles), un carré placé en bas de l'écran (Lever) (Microtouch System)). Les mouvements oculaires de l'animal étaient enregistrés par la technique de la bobine oculaire (*search coil*). La présentation des cibles, l'occurrence et la position des touches, ainsi que les mouvements oculaires étaient contrôlés et enregistrés par un micro-ordinateur PC (logiciel CORTEX).

Deux tâches furent utilisées. Dans chacune l'animal devait toucher et garder sa main posée sur le Lever pour initialiser un essai. Les contraintes imposées pour les mouvements des yeux et pour les touches des cibles sont décrites en détail dans les articles 3 et 4. En résumé, pour chaque cible choisie l'animal devait d'abord orienter son regard sur la cible, la fixer jusqu'à l'apparition du signal de départ (GO), puis toucher la cible.

TACHE DE RESOLUTION DE PROBLEME (PST): l'animal devait trouver par essai-erreur l'ordre (séquence) dans lequel trois cibles fixes devaient être touchées (Procyk et Joseph 1996, articles 3 et 4). Un fois découverte la séquence correcte devait être répétée 3 fois. Un signal visuel indiquait ensuite à l'animal qu'une autre séquence devait être recherchée et répétée en utilisant les mêmes trois cibles. Les séquences étaient aléatoirement choisies parmi les 6 possibles, sachant que deux séquences successives ne commençaient jamais par la même cible.

Une touche incorrecte (cible touchée au mauvais rang dans la séquence) entraînait l'extinction des cibles. L'animal devait alors engager un autre essai pour corriger son choix. De même le non respect des périodes de fixation ou des délais d'attente entraînait un avortement de l'essai.

D'après les résultats comportementaux et électrophysiologiques nous avons défini une période de *recherche* qui inclue tout les essais dans lesquels l'animal ne pouvait pas anticiper la réponse correcte, et une période de *répétition* qui comprend tout les essais dans lesquels l'animal pouvait anticiper la réponse correcte (voir article 4). La recherche puis la répétition d'une séquence correspond à la résolution d'un problème.

TACHE A REPONSE DIFFEREE (DRT): Pour démarrer un essai l'animal devait toucher et garder sa main posée sur le Lever. Une des trois cibles étaient présentée brièvement (600 ms). Suivait une période de délai (2,5 à 4 s) à l'issue de laquelle les 3 cibles étaient présentées simultanément. Après un signal de départ l'animal pouvait choisir la cible et la toucher. En cas de réponse correcte une récompense était délivrée.

Déroulement des sessions.

Des sessions (jours) nommées « Normal » (sans injection) et « Muscimol » (avec injections) furent effectuées alternativement, chaque session Muscimol étant précédée et suivie d'une session Normal.

Les sessions comprenaient une première période d'entraînement (notée Pré), puis une période de pause (session Normal) ou d'injection (session Muscimol) suivie de la période de test proprement dite. La durée des périodes Pré fut de 13 à 30 min. Les durées de pauses, équivalentes aux durées d'injections, furent d'environ 30 à 40 min.

Les données sont présentées sous forme de moyennes effectuées avant et après les injections ou pauses. Les périodes de test de toutes les sessions furent calées sur la fin des injections (temps 0). Les moyennes furent ensuite calculées sur des périodes successives de 10 minutes.

La DRt fut proposée à l'animal le plus régulièrement possible tout au long des sessions.

Injections de muscimol.

A l'aide d'un micro-descendeur motorisé (Trent Wells), une microcanule métallique (0,2mm de diamètre) était avancée jusqu'au site d'injection. En utilisant une micro-seringue (Hamilton compagny) reliée à la microcanule par un tube de polyéthylène (1µl/cm, Systems Inc.), de 1 à 1,5 µl d'une solution de muscimol (5mg/ml) étaient injectés à raison de 1µl/min.

Les sites d'injections dans la berge dorsale du sillon cingulaire antérieur furent choisis parmi les sites pour lesquels des activités unitaires liées à l'exécution de la PSt furent découvertes (Figure 1). Le nombre de sites utilisés et les volumes injectés sont décrits dans la table 1.

Sessions	Hémisphère ipsi.	N° sites (voir figure 1)	Hémisphère contra.
Muscimol Unilatéral			
a	6 sites x 1 μ l	1,6,8,4,10,11	
b	"	1,6,8,4,10,11	
c	"	2,7,3,9,5,15	
Muscimol Bilatéral			
a	4 sites x 1 μ l	7,8,9,10	2 sites x 1 μ l
b	"	7,8,9,10	2 sites x 1,5 μ l
c	"	6,12,13,14	2 sites x 1,5 μ l

Table 1. Nombres d'injections et volumes injectés pour chaque site dans les différentes sessions. Hémisphère ipsilatéral et controlatéral se réfère à la main utilisée (ici, la main gauche).

Analyse des données.

- PERFORMANCE: les performances de l'animal furent évaluées par deux paramètres. *N1*, est le nombre moyen d'essais effectués jusqu'à l'exécution de la première réponse correcte. *N2* est le nombre moyen d'essais effectués pour répéter trois fois la réponse correcte. Dans le cas d'une performance optimale, *N1* doit être compris entre 2 et 2,5 essais (2 étant le nombre optimal si la règle, selon laquelle deux séquences successives ne commencent pas par la même première cible, est utilisée). *N2* doit être égal à 3 essais. Au maximum l'animal pouvait utiliser 20 essais pour trouver et répéter la séquence correcte. Au bout de 20 essais une autre séquence était présentée.

- PARAMETRES DE MOUVEMENT: Le temps de réponse pour le levier (temps entre l'apparition du levier et la touche du levier) fut analysé. Les temps de réaction (TRs) et temps de mouvement (TMs) ont été calculés pour les premiers, seconds et troisièmes mouvements des séquences, pour la période de recherche et pour les essais corrects de la période de répétition.

Des analyses de variance (ANOVA) furent utilisées pour évaluer la significativité (à $p < 0.05$) des effets étudiés.

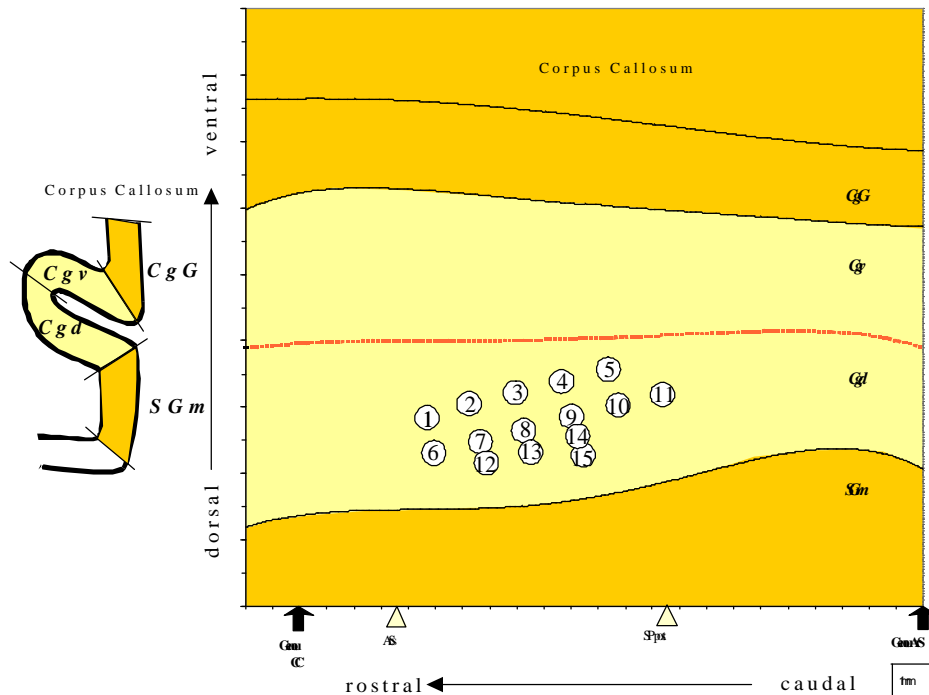


Figure 1. Illustration des sites d'injection dans l'hémisphère ipsilatéral sur la carte 2D du mur médian. L'axe des abscisses représente l'axe rostro-caudal. L'axe des ordonnées représente l'axe dorso-ventral, la partie la plus dorsale (ligne inter-hémisphérique donnant sur le cortex frontal dorsolatéral) étant en bas. Chaque site est représenté par un disque blanc et est numéroté. (SGm: gyrus médian supérieur; Cgd: berge dorsale du sillon cingulaire; Cgv: berge ventrale; CgG: gyrus cingulaire. CC: corpus callosum; ArS: sillon arqué; ArSs: extrémité antérieure de la branche supérieur du sillon arqué; SP: sillon principal).

Résultats

Les résultats seront présentés en deux parties. Tout d'abord les performances seront exposées pour les sessions Normal et Muscimol. Les mesures de temps de réaction et de temps de mouvement seront ensuite analysées.

Les données ont été obtenues à partir de 3 sessions Normal, 3 sessions Muscimol Unilatéral et 3 sessions Muscimol Bilatéral.

Performances.

Les données des sessions Normal montrent que l'animal exécutait la PSt avec une performance optimale. En effet les paramètres N1 et N2 sont proches des valeurs optimales (en moyenne N1: 2,51 essais ; N2: 3,58 essais) (Figure 2). Seuls les tous premiers problèmes étaient parfois exécutés avec une plus mauvaise performance. Ceci fut constant et reflète un temps d'adaptation de l'animal en début de session. L'animal possédait une stratégie parfaite tout au long des sessions Normal. En effet, les données recueillies sur 90 minutes de test ne montraient aucune diminution de performance avec le temps qui aurait pu être due à une fatigue de l'animal en fin de session. En moyenne l'animal résolvait un problème en moins de 1mn30s. Le temps passé pour résoudre un problème étaient constant tout au long des sessions Normal.

En condition Muscimol, la performance était stable jusqu'à 30 à 40 minutes après les injections (Figure 2). A ce point les performances en recherche (N1) et en répétition (N2) se dégradèrent progressivement jusqu'au point où, généralement, l'animal s'arrêtait de travailler. Alors qu'il pouvait résoudre jusqu'à 80 problèmes en condition Normal, l'animal s'arrêtait de travailler après 50 problèmes au maximum en condition Muscimol.

Le temps passé pour résoudre un problème s'accroissait progressivement après les injections de muscimol. Cet accroissement, due en partie à la détérioration des performances, était aussi provoqué par une augmentation du nombre d'essais non terminés (rupture des fixations, mouvements ou essais non initiés (NO-GO)).

Dans la DRt, les performances étaient peu modifiées après injection de muscimol. Lorsque l'animal s'arrêtait de travailler dans la PSt, il reprenait facilement si la DRt lui était présentée. Les données montrent une diminution transitoire des performances pour les essais impliquant la cible Haut. Toutefois, en condition normale, l'animal montrait aussi une plus faible performance pour ces essais.

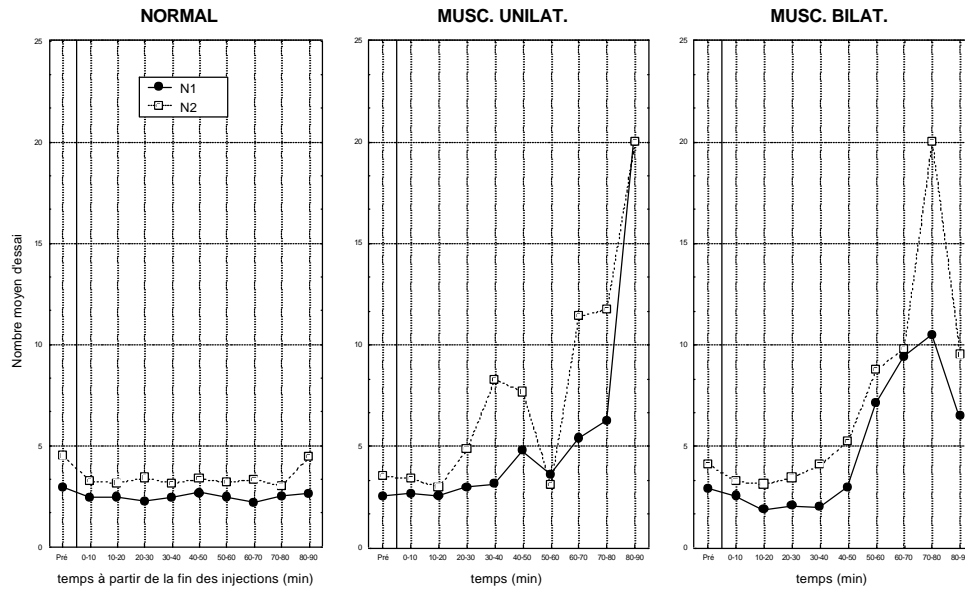


Figure 2. Nombres moyens d'essai pour trouver (N1) et répéter (N2) une séquence. Les moyennes sont effectuées sur 3 sessions en condition Normal, Muscimol Unilatéral et Bilatéral. En abscisse est noté le temps par rapport à la fin des injections représentée par la ligne verticale.

TRs pendant la répétition.

Pendant les périodes de répétition des sessions Normal, les temps de réaction montraient un effet de rang (Figure 3). En effet, le temps de réaction du premier mouvement mesuré sur les 90 premières minutes (TR1: en moyenne $541,3 \pm 48,8\text{ms}$) était systématiquement plus long que ceux des deux autres mouvements (TR2: $391,3 \pm 93,8\text{ms}$ et TR3: $383,9 \pm 134,7\text{ms}$). Cet effet de rang fut constant tout au long des sessions normales, il peut être exprimé sous la forme:

$$TR1 > (TR2=TR3)$$

Dans les conditions muscimol, alors que la performance ne se dégradait qu'au bout de 30 mn, les temps de réactions dans les périodes de répétition montraient une augmentation dès les premières minutes (Figure 3). Pendant les 40 premières minutes les TR1, TR2 et TR3 étaient plus longs que dans les sessions Normal (ANOVA ; Muscimol (toutes sessions) x Normal ; TR1: $F(1,131)=69,7$, $p<0.001$; TR2: $F(1,131)=110.8$, $p<0.001$; TR3: $F(1,77)=28,2$, $p<0.001$) (voir détails table 2). Après 40 minutes, de fortes modifications sur les temps de réactions furent observées, parallèlement aux dégradations de la performance.

Moyennes entre 0 et 40 mn	TR1 (en ms)	TR2	TR3	Temps de réponse Levier
Normal	550	400	393	188
Musc. Unilat.	● 574	● 464	400	128
Musc. Bilat.	● 633	● 623	● 533	● 383

Table 2. Temps de réaction mesurés dans les essais corrects des périodes de répétition. La table présente aussi le temps de réponse pour le Levier. Les flèches indiquent le sens des différences significatives entre sessions Muscimol et Normal (à $p<0.05$).

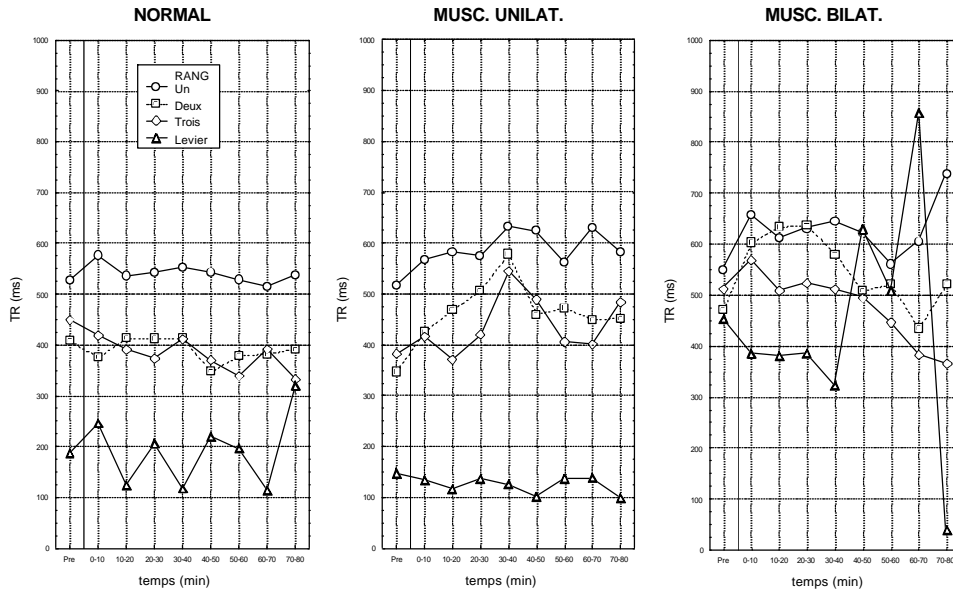


Figure 3. TRs moyens des essais corrects des périodes de répétition. Les moyennes pour chaque rang des séquences sont illustrées. Noter l'effet de séquence lors des sessions Normal, et sa disparition dans les sessions Muscimol. Les lignes horizontales en pointillés servent de repères visuels. (conventions: voir figure 2).

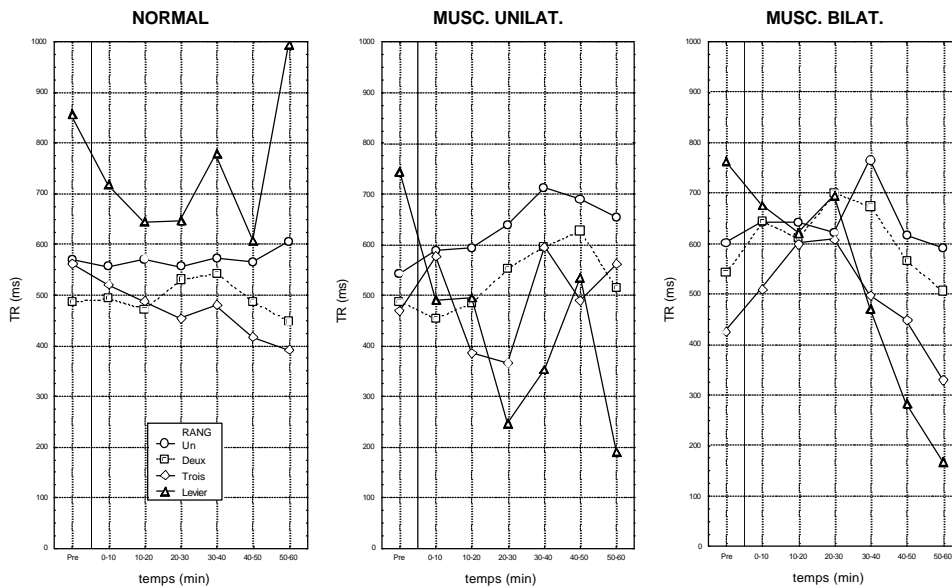


Figure 4. TRs moyens des essais des périodes de recherche. Les moyennes pour chaque rang des séquences sont illustrées. (conventions: voir figure 2).

L'effet de rang constant observé dans les sessions Normal disparaissait lors des sessions muscimol. La table 3 montre le détail des différences entre TRs au cours du temps.

TRs pendant la recherche.

En moyenne, dans les sessions Normal, les TRs dans les périodes de recherche furent plus longs que dans les périodes de répétition (moyennes sur 90 minutes TR1: $579,3 \pm 72,7$ ms ; TR2: $499,4 \pm$

145,3ms ; TR3: $497,5 \pm 152,3$ ms). La figure 4 montre l'évolution des TRs pour les périodes de recherche.

Normal	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TR1 vs TR2	***	***	***	***	***
TR1 vs TR3	**	***	***	***	***
TR2 vs TR3	ns	ns	ns	ns	ns

Musc. Unilat.					
TR1 vs TR2	***	**	*	ns	ns
TR1 vs TR3	***	***	***	**	ns
TR2 vs TR3	ns	ns	ns	ns	ns

Musc. Bilat.					
TR1 vs TR2	*	ns	ns	ns	ns
TR1 vs TR3	ns	*	*	**	**
TR2 vs TR3	ns	ns	*	*	ns

Table 3. Significativité des différences entre TRs des différents mouvements des séquences pour les essais corrects de la répétition. Noter qu'en session Normal, les valeurs de TRs sont telles que TR1>TR2=TR3. Cette relation (ou effet de rang) est perdue après injection de muscimol (ANOVA . post hoc LSD test . ns: non significatif; *: p<0.05 ; **: p<0.01; ***: p<0.001).

L'effet des injections de muscimol fut là encore détecté dans les premières minutes suivant les injections, bien avant l'effet observé sur les performances de l'animal. L'analyse menée sur les 40 premières minutes est détaillée dans la table 4. Une augmentation des TRs par rapport aux sessions Normal fut observée. Toutefois, l'effet fut moindre que dans le cas des périodes de répétition.

Dans les périodes de recherche des sessions Normal, l'effet de rang sur les TRs fut faible voire inexistant. Les valeurs relatives furent peu modifiées après injection de muscimol (table 5).

Moyennes entre 0 et 40 mn	TR1 (ms)	TR2	TR3	temps de réponse Levier
Normal	563	508	484	693
Musc. Unilat.	• 621	509	494	• 409
Musc. Bilat.	• 658	• 656	558	628

Table 4. TRs pour chaque mouvement dans les périodes de recherche lors des sessions Normal et Muscimol. La table présente aussi le temps de réponse pour le Levier. Les flèches indiquent le sens des différences significatives entre sessions Muscimol et Normal (à $p < 0.05$).

Normal	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TR1 vs TR2	**	ns	*	ns	ns
TR1 vs TR3	ns	ns	ns	*	*
TR2 vs TR3	ns	ns	ns	ns	ns

Musc. Unilat.	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TR1 vs TR2	ns	*	*	ns	ns
TR1 vs TR3	ns	ns	***	*	ns
TR2 vs TR3	ns	ns	ns	ns	ns

Musc. Bilat.	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TR1 vs TR2	ns	ns	ns	ns	ns
TR1 vs TR3	**	*	ns	ns	***
TR2 vs TR3	ns	*	ns	ns	*

Table 5. Significativité des différences entre les TRs dans la période de recherche. (ANOVA . post hoc LSD test . ns: non significatif; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

Analyse des TMs.

La figure 5 montre les valeurs des TMs pour les différentes sessions. Les périodes de recherche et de répétition sont ici rassemblées. Les valeurs des TMs étaient constantes tout au long des sessions Normal. Celles du premier mouvement (TM1) étaient en moyenne plus longues que les autres puisqu'elles concernaient des mouvements entre le levier, placé en bas de l'écran, et la première cible. Les TM2 et TM3 n'étaient pas différents.

Après injection on observe principalement une diminution pour le troisième mouvement dans les sessions Muscimol Bilatéral. Cette diminution des TM3 fut observées 40 mn après la fin des injections et uniquement pour les essais de la répétition (ANOVA. LSD test. $P < 0.01$).

Dans les sessions Muscimol Unilatéral les TM1 furent plus longs que ceux des sessions Normal. Toutefois ceux-ci étaient déjà plus longs dans la période Pré avant les injections de muscimol.

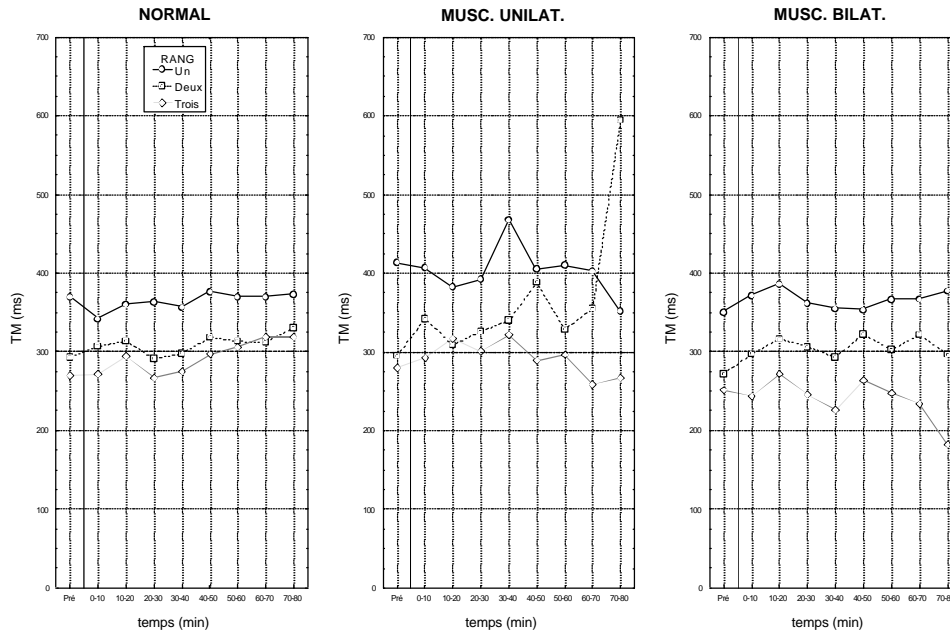


Figure 5. TMs pour les différentes sessions. Les périodes de recherche et de répétition sont confondues. Les moyennes pour chaque rang des séquences sont illustrées. La ligne horizontale en pointillés sert de repère visuel. Noter l'effet particulier sur le TM3 dans les sessions Muscimol Bilatéral.

Les comparaisons entre les sessions Muscimol et Normal sont détaillées dans la table 6.

Comparaisons Recherche versus Répétition.

Globalement les données montrent que les injections de muscimol ont eu un effet prédominant sur les temps de réaction. Les résultats statistiques de la table 7 montrent que cet effet induisait notamment une perte des différences entre les TRs des périodes de recherche et ceux des périodes de répétition.

Normal vs Musc. Unilat.	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TM1	**	**	ns	ns	***
TM2	ns	ns	ns	ns	ns
TM3	ns	ns	ns	ns	*

Normal vs Musc. Bilat.	Pré	0-10	10-20	20-30	30-40 (mn)
TM1	ns	ns	ns	ns	ns
TM2	ns	ns	ns	ns	ns
TM3	ns	ns	ns	ns	*

Table 6. Significativité des différences entre sessions pour les TMs des différents mouvements. (ANOVA. post hoc LSD test . ns: non significatif; *: p<0.05 ; **: p<0.01; ***: p<0.001).

Recherche vs Répétition Période 0 à 40min	TR1	TR2	TR3	TM1	TM2	TM3

Normal	ns	**	*	ns	ns	**
Unilat.	*	ns	*	ns	ns	ns
Bilat.	ns	ns	ns	ns	ns	**

Table 7. Significativité des différences entre les moyennes obtenues pour les périodes de recherche et les périodes de répétition pour les différents paramètres de mouvement. Les tests sont effectués sur les moyennes de la période 0 à 40mn (ANOVA. LSD test. ns: non significatif; *: p<0.05 ; **: p<0.01).

Temps de réponse pour le Levier.

Les figures 3 et 4 montrent l'évolution des temps de réponse pour le levier au cours des différentes sessions. Dans les sessions Normal, ce temps de réponse est en moyenne plus long dans les périodes de recherche que dans les périodes de répétition (voir table 2 et 4). Cette différence est principalement due au premier essai de chaque recherche. L'observation du comportement de l'animal en condition Normal montrait en effet qu'après le signal indiquant un changement de séquence, et la pause qui suivait, l'animal reprenait une position de repos ramenant le bras près du corps en attendant l'apparition du levier pour le premier essai de la recherche suivante.

Dans les sessions Muscimol Unilatéral, cette différence s'amenuise en raison d'une diminution des temps de réponse dans les périodes de recherche. Dans les sessions Muscimol Bilatéral une diminution pour les périodes de recherche et une augmentation pour les périodes de répétition furent observées.

Ces résultats vont donc dans le sens d'une atténuation des différences entre recherche et répétition.

TRs et TMs dans la DRt.

L'analyse des paramètres de mouvement dans la DRt montrait une augmentation des TRs après injection bilatérale de muscimol (Figure 6) (ANOVA Muscimol vs Normal. P<0.001). L'effet fut plus faible pour les sessions Muscimol Unilatéral (ANOVA. ns). Les variations furent équivalentes pour les trois cibles utilisées.

Les TMs moyens furent plus courts après injection de muscimol que lors des sessions Normal (ANOVA. Muscimol vs Normal p<0.01 pour les deux types de session Muscimol). Un effet apparaît tout particulièrement 30 à 40mn après les injections, donc parallèlement à la dégradation des performances dans la PSt.

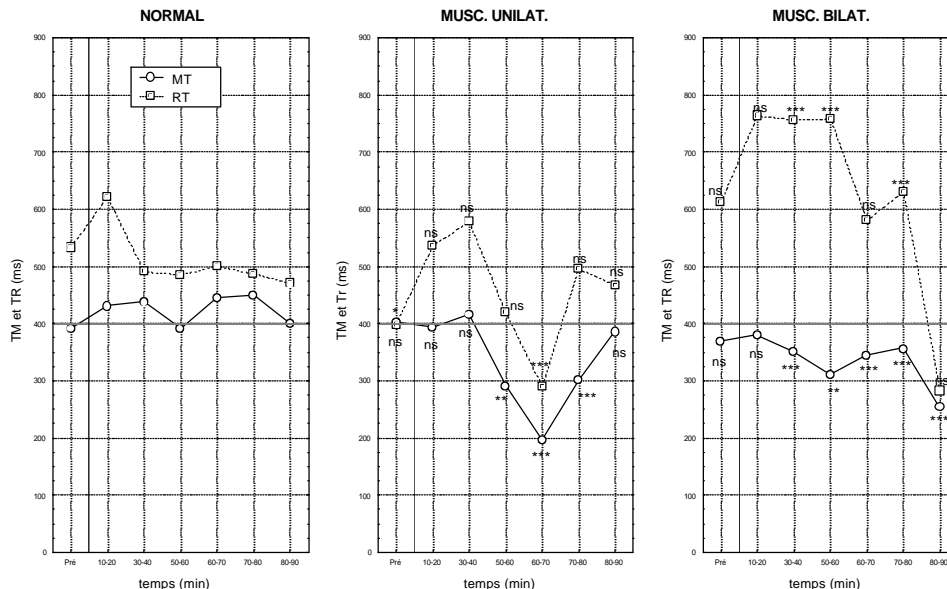


Figure 6. TRs et TMs lors de la DRt. Les résultats sont illustrés pour chaque session. Les lignes horizontales en pointillés servent de repères. Pour chaque moyenne est

indiquée la significativité de la différence Normal vs Muscimol (ANOVA. (Normal vs Muscimol) x Temps. Post Hoc LSD planned comparison. ns: non significatif, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$)

DISCUSSION.

Cette étude montre que les caractéristiques des mouvements dans la tâche de résolution de problème (PSt) changent rapidement après injection de muscimol dans la berge dorsale du sillon cingulaire antérieur. Les changements sont: 1) une augmentation des TRs, et 2) une altération des valeurs relatives des TRs, valeurs caractéristiques de l'exécution de séquences. Un changement est aussi observé dans la DRt. Un déficit tardif est observé pour les performances de l'animal dans la tâche PSt. Globalement l'effet des injections bilatérales est plus prononcé que celui des injections unilatérales.

Résolution de problèmes en condition Normal.

L'analyse des paramètres de mouvement a fait apparaître en condition Normal, alors que l'animal possédait une stratégie optimale, des caractéristiques propres à la planification de mouvements séquentiels. En effet, les TRs pour le premier mouvement furent systématiquement plus longs que ceux des autres mouvements. Cet effet fut observé chez des sujets humains exécutant la PSt (données non illustrées). Il semble correspondre en partie au temps initial de planification (*initial thinking time*) observé dans d'autres tâches séquentielles comme le test de la Tour de Londres (Owen et al. 1990, Deiber et al. 1996). Le premier temps de réaction comprendrait une phase de planification pour l'ensemble de la séquence. Il reflète donc partiellement le fait que l'animal utilise une représentation globale ou un plan de la séquence de mouvements à effectuer. Ceci concorde avec les enregistrements électrophysiologiques, effectués dans les aires oculomotrices frontales et dans le sillon cingulaire antérieur, montrant d'une part des processus d'anticipation des orientations selon un plan oculomoteur, et d'autre part un codage séquentiel de l'activité motrice.

Il est important de souligner que l'effet de rang observé sur les TRs n'est pas présent dans les périodes de recherche. Les études électrophysiologiques du cortex du sillon cingulaire antérieur ont aussi montré des variations d'activités unitaires entre recherche et répétition, qui n'étaient toutefois pas directement liées aux variations de temps de réaction ou de temps de mouvement. L'ensemble de nos travaux électrophysiologiques et comportementaux montrent donc que des processus particuliers de contrôle de l'action sont mis en jeu dans la période de recherche.

Localisation des injections.

Dans les deux hémisphères les injections ont été faites dans des zones corticales ayant montré des activités unitaires liées à la tâche PSt. Il est important de noter l'effet du muscimol pour les injections ipsilatérales au bras utilisé. D'autre part les injections bilatérales furent asymétriques puisque moins de sites étaient utilisés du côté controlatéral. Les effets sur les TRs étaient globalement identiques dans les sessions Uni- et Bilatérales. Par contre les effets sur les TMs dans la PSt, et sur les TRs et TMs dans la DRt étaient différents.

Effet des inactivations sur la planification.

Les injections de muscimol dans le sillon cingulaire antérieur ont entraîné une altération des caractéristiques des mouvements, et plus tardivement un effet sur la performance dans la PSt. Cet effet tardif est difficile à interpréter. Deux hypothèses peuvent être proposées:

1) Les dosages ainsi que les quantités de produit utilisé ont été choisies d'après les données de la littérature (Kurata et Hoffman 1994, Martin 1991). L'injection de $1\mu\text{l}$ de muscimol radioactif à $1\mu\text{g}/\mu\text{l}$ diffuse selon une sphère d'environ $1,5\text{mm}$ en 20mn (Martin 1991). Par contre l'effet du muscimol sur le métabolisme cortical peut être détecté sur une zone 2 à 3 fois plus étendue (Martin 1991). Lors de nos sessions muscimol plusieurs injections d'une solution à concentration supérieure furent effectuées. Il faut donc envisager un effet étendu du muscimol sur des zones corticales proches du lieu d'injection, comme par exemple le cortex du mur médian (preSMA). Ceci reste à vérifier (notamment en étudiant l'effet d'injections dans la preSMA). Toutefois l'effet à grande distance du muscimol est présent 10 mn après les injections (Martin 1991), or nos observations montrent un effet sur la performance 30 à 40 mn après la fin des injections, i.e. presque 1 h après la première injection.

2) L'effet précoce sur les TRs reflète un déficit des processus de planifications. Il faut envisager que, pour palier à ce déficit sans altérer les performances de façon notable, l'animal ait dû produire un effort attentionnel particulier qu'il n'aurait pu soutenir tout au long des sessions, les difficultés pour effectuer la tâche apparaissant alors plus tard que les effets sur les mouvements.

L'effet premier des inactivations se retrouve dans les valeurs des temps de réaction, et notamment dans les valeurs relatives. En effet l'ensemble des temps de réaction augmente après injection, montrant un déficit probable dans l'initiation des mouvements, mais la particularité du premier TR des séquences disparaît (Figure 3, table 3). Ces résultats peuvent être interprétés soit comme une altération des processus de planification des séquences, soit comme une altération des processus impliqués dans la différenciation ou la transition entre recherche et répétition, puisque l'effet de rang sur les TRs n'était pas présent dans les périodes de recherche des sessions Normal.

Il faut toutefois noter que la transition de la recherche à la répétition se fait par l'anticipation de la première réponse correcte, et que les activités unitaires observées dans le cortex du sillon cingulaire antérieur, semble refléter une représentation de la séquence dont le référentiel est le but, i.e. la récompense. Les déficits pourraient donc être globalement interprétés comme la perte de la référence au but pour la planification des mouvements. Cette hypothèse regrouperait les deux interprétations proposées ci-dessus.

Effet des inactivations lors de la DRt.

L'injection de muscimol a entraîné un effet sur les caractéristiques des mouvements lors de la DRt, mais peu ou pas d'effet sur les performances. L'effet fut observé surtout pour les injections bilatérales. Il semble donc que les inactivations aient induit un déficit de processus plus importants pour la réalisation de la PSt.

Par ailleurs, après injections bilatérales, les TMs lors de la DRt furent réduits. Ce phénomène peut être mis en parallèle avec la diminution des TM3 dans les périodes de répétition de la PSt suivant les injections bilatérales. Ceci met en relation le mouvement effectué dans la DRt et le troisième mouvement des séquences de la DRt. Cette similitude fut observée au niveau neuronal (données non publiées), et supporte l'idée que le cortex cingulaire antérieur participe au codage des mouvements relativement à la finalité de l'action (i.e., la récompense).

Conclusion

Cette étude préliminaire menée sur un singe rhésus montre que l'injection de muscimol dans le cortex du sillon cingulaire antérieur induit des déficits dans l'initiation des mouvements et dans la planification des séquences de la PSt. Ces résultats, mis en parallèle avec ceux des études électrophysiologiques, soutiennent l'hypothèse d'un rôle de ce cortex dans le contrôle des actes séquentiels, et tout particulièrement d'un contrôle relatif au but final de l'action. Ces résultats rejoignent ceux de Shima et Tanji (1998) montrant que l'injection de muscimol dans l'aire CMAr provoque un déficit dans une tâche où l'adaptation du comportement doit se faire en relation avec la quantité de récompense donnée à l'animal.

Développements et Discussion générale

I. ACQUISITION DES COMPORTEMENTS SEQUENTIELS

A. Temps de réaction sériels

1. Séquences fixes

La mesure des temps de réponse (TRs) dans le protocole de TRS montrent chez le singe, malgré des variations individuelles, les signes d'un apprentissage similaire à celui observé chez l'Homme (article 1).

Nous voulons insister ici sur l'effet des paramètres de récompense. Deux protocoles furent utilisés. L'un utilisait des séquences dans lesquelles chaque cible touchée était récompensée. L'autre utilisait des séquences de même type mais dans lesquelles seule la dernière cible était récompensée. Bien que, dans les deux cas les données montrent un apprentissage de séquence (apprentissage évalué par les présentations aléatoires), le placement de la récompense en fin de séquence induit une différenciation des TRs selon le rang des touches dans les séquences. La question se pose donc de ce qui a été appris dans les deux cas.

Nous ferons ici le parallèle avec les expériences d'apprentissage sériel progressif citées dans la revue bibliographique (I. B). Les contraintes de certains protocoles d'apprentissage empêchent, ou plutôt masquent les structures complexes de l'environnement. Dans notre cas, donner une récompense pour chaque cible concentre l'attention de l'animal sur chaque touche indépendamment des autres. La création d'une représentation sérielle globale n'est pas nécessaire ou, tout du moins, a peu de raison d'être. Il est probable que, dans ce cas, des mécanismes associatifs simples se mettent en place. Il faut d'ailleurs noter que, pour les moyennes des TRs dans les blocks aléatoires, un tri fut effectué pour éliminer les mouvements correspondant à ceux des séquences fixes. En effet, même pendant la présentation aléatoire il est possible de détecter pour ces mouvements une diminution des TRs. Ceci va donc dans le sens d'un apprentissage par association entre le mouvement vers une cible et le mouvement qui suit.

Lorsque la récompense est donnée uniquement pour la dernière cible, un déséquilibre est créé. Ce déséquilibre touche la structure de l'environnement pour l'animal, et se reflète dans les TRs. Dès lors chaque cible peut acquérir une signification

comportementale particulière, en fonction de sa position par rapport à la survenue de la récompense. Pour les deux animaux testés, le déséquilibre des TRs a pris une forme différente. Néanmoins le fait que le dernier mouvement soit toujours individualisé par rapport aux autres, suggère une anticipation de la position de cette cible et/ou une anticipation de la récompense associée. Le fait que l'animal possède un indice sur la fin de la séquence suggère qu'il possède un indice sur les autres phases de la séquence, et finalement une représentation globale de cette succession.

Nous ne pourrions discuter ici d'un aspect implicite ou explicite de l'apprentissage. Par contre une information importante vient de la comparaison des amplitudes de l'effet de la récompense et de l'effet de la répétition des mouvements. L'information concernant la récompense est plus saillante que la répétition, et c'est plutôt la première qui régule les modifications du comportement.

Ces expériences montrent à quel point les paramètres d'une tâche changent les stratégies de l'animal. L'étude rapporte différents tests effectués dans différentes conditions et donne les bases pour une expérimentation électrophysiologique ou pharmacologique.

2. Séquences isomorphiques

Le transfert d'une règle abstraite (transfert analogique entre séquences ABA, CDC,...) n'a pu être observé dans nos expériences. Les animaux montraient plutôt un apprentissage indépendant de chaque séquence. Toutefois il est difficile de mettre au point un test précis pour détecter un tel transfert analogique.

Nos conclusions ne vont pas dans le sens d'une incapacité des animaux à réaliser un tel transfert. Une fois de plus la nature du protocole peut ici être mise en cause. Nous proposons qu'une tâche laissant plus de liberté à l'animal pour organiser sa stratégie comportementale, soit plus efficace pour évaluer la capacité de transfert analogique. Une telle tâche pourrait consister pour une série de séquences ABA, en la présentation des cibles A puis B, puis d'un groupe de cibles dont A serait élément. Une telle tâche se résout par essai-erreur et, sous bon contrôle, ne marche que si le sujet crée une relation entre la présentation initiale de A et la dernière cible à toucher. L'hypothèse peut être faite qu'en utilisant une grande quantité de combinaisons spatiales ABA différentes, l'animal puisse acquérir une expertise (*learning set*) de la tâche suffisante pour utiliser une règle abstraite et

de ce fait effectuer un transfert analogique (voir I. A).

B. Résolution de problèmes

Dans la tâche de résolution de problème, l'animal peut mettre en place assez rapidement une stratégie optimale de recherche (article 2). Il devient expert dans l'art de rechercher une séquence parmi plusieurs cibles fixes dans l'environnement. Le comportement est conduit selon une logique. Cette logique est celle de l'action dirigée vers la récompense. Elle est spécifique de la tâche utilisée et de l'organisation de l'espace du problème. Pour souligner ces conclusions nous voulons rappeler et apporter quelques informations.

Tout d'abord, la plus grande difficulté que doit surmonter l'animal pour élaborer la stratégie de recherche est le changement de réponse après une erreur sur la deuxième cible. Il doit mettre en place un schéma de réponse bien particulier, i.e., garder la première cible correcte et changer la seconde. Bien que retrouvée assez rapidement, la stratégie acquise dans un environnement à 3 cibles n'est pas directement transmissible à d'autres conditions comme par exemple un environnement à 4 cibles. Nous avons, après plusieurs mois d'entraînement dans une tâche de recherche de 3 cibles parmi 3, présenté à un animal la même tâche avec des cibles disposées différemment sur l'écran (triangle inversé). L'animal fut alors incapable de conduire une recherche optimale, et incapable de répéter une séquence après sa découverte. Une fois de plus, la rigidité des conditions expérimentales a induit une rigidité du comportement. Nos expériences suggèrent que l'animal utilise des solutions fixes à des problèmes fixes. Ces solutions furent mises en place au cours de l'apprentissage.

Nous voudrions aussi rapporter que la stratégie systématique utilisée par le singe M2 a disparue au fil du conditionnement. Cet animal a fini par adopter une stratégie identique à celle du singe M1. Celle-ci n'est pas totalement une heuristique, mais contient tout de même une part d'estimation, une formation d'hypothèse puisque le choix de l'animal varie d'une recherche à l'autre, sans schéma clair si ce n'est l'évitement de la cible qui fut première dans la séquence précédente.

C. Conclusion

Ces travaux renforcent l'idée de contrainte du protocole expérimental sur les représentations que peuvent former les animaux en conditionnement (De Lillo 1996). C'est la première chose que nous voudrions souligner, car elle semble fondamentale à la fois pour l'interprétation de résultats

comportementaux, mais aussi pour l'interprétation des résultats neurophysiologiques. Bien que cela semble trivial, il peut y avoir un écart considérable entre le processus ciblé par la tâche de l'expérimentateur, et celui effectivement utilisé par l'animal pour résoudre cette tâche. Ceci doit être vrai même pour une tâche simple comme la DRt.

Un autre point important pour la suite de la discussion concerne le rôle de la récompense, i.e., du but de l'animal dans la représentation de l'action. Il est clair qu'en laboratoire tout le comportement de l'animal est orienté vers la récompense. Si l'on pense mettre en évidence dans l'activité neuronale un reflet de la représentation de l'action, on doit pouvoir aussi mettre en évidence la place du but dans cette représentation.

Enfin, bien que dans la tâche de résolution de problèmes la stratégie de recherche soit optimale et aboutisse à la formation de schémas comportementaux spécifiques (schéma du problème ; voir I -A.), nous pensons que la réalisation de cette tâche demande plus qu'un simple enchaînement d'associations. Dans chaque recherche l'animal doit adapter ses réponses à des situations non-prédictibles, et doit porter attention sur les conséquences de chaque choix. Cette idée est renforcée par l'observation d'une stratégie non systématique. Nous pensons que ceci fait intervenir des processus cognitifs actifs, processus qui permettent la flexibilité du comportement de recherche. Les règles comportementales par contre sont rigides. Ainsi il faut dissocier mémoire de travail et mémoire associative, cette dernière concernant les règles comportementales apprises (Goldman-Rakic 1993, 1995).

II. ACTIVITES UNITAIRES DU CORTEX FRONTAL ET RESOLUTION DE PROBLEMES

La tâche de résolution de problèmes est organisée de façon à reproduire régulièrement des situations de non-routine (recherche d'une séquence) et de routine (répétition d'une séquence). Notre étude peut se porter sur l'organisation et la production de l'action à plusieurs niveaux: 1) la touche d'une cible, 2) la réalisation d'un essai, et 3) la résolution du problème, comprenant recherche et répétition.

A. Aires oculomotrices frontales latérales

Les activités enregistrées au niveau des aires oculomotrices frontales (AOF) codent de façon très caractéristique les paramètres spatiaux des mouvements et/ou des cibles (article 3). Les activités d'anticipation de l'apparition des cibles visuelles, ou des orientations et fixations oculaires, reflètent la mise en place d'un plan oculomoteur dès le début de l'essai. L'espace moteur est organisé. Il se crée une 'image' de l'environnement qui correspond au choix que l'animal a fait pour l'essai. Cette image ou hypothèse se reflète au niveau des AOF par différents phénomènes attentionnels.

Lors des tâches de mémoire comme la DRt, les activités toniques enregistrées dans le cortex frontal sont interprétées par certains auteurs comme le corrélât électrophysiologique du maintien d'informations, ou de représentations, en mémoire de travail (Goldman-Rakic 1987, Funahashi et al. 1989, Chafee et Goldman-Rakic 1998). Nos enregistrements ne montrent aucune activité tonique qui pourrait refléter une mémoire rétrospective, gardant en état d'activation des informations sur le passé. Cela ne fut observé ni pendant le déroulement d'une séquence, ni entre deux essais. Par contre bon nombre d'activités toniques enregistrées étaient liées aux événements à venir, i.e., orientations ou fixations. Une hypothèse est que ces activités reflètent l'activation en mémoire de travail du plan d'action engagé. Parallèlement, les activités visuelles, révélatrices des choix de l'animal, naîtraient de l'interaction entre un traitement visuel et l'activation du plan oculomoteur. On peut supposer qu'en début d'essai, ou peut être à la fin de l'essai précédent, un plan oculomoteur est choisi, ou rappelé, et est ensuite maintenu actif. Dans ce cas, aucune information relative au passé n'est nécessaire. Dans cette hypothèse, nos observations concernent donc une représentation de l'action prospective (Fuster 1997). Il faut noter ici que cette notion de représentation de l'action prospective est fondue avec celle d'intention.

Néanmoins, nos enregistrements n'ont concerné qu'une région bien particulière du cortex frontal, les aires oculomotrices. Cette restriction explique la prépondérance des activités liées à l'organisation temporelle du comportement dans l'espace. Elle pourrait aussi expliquer l'absence d'indices neuronaux liés à l'organisation particulière du comportement pendant la phase de recherche, indices qui peuvent être retrouvés dans le cortex du mur médian. Une hypothèse est que les régions plus antérieures incluant les aires 46 et 9 moyennes, qui participent aux tâches de DA et aux tests complexes de mémoire de travail, sont centrales dans la mise en place du comportement par essai-erreur dans la phase de recherche. Les aires oculomotrices seraient les régions représentant et exécutant les plans sélectionnés ou construits par les structures impliquées dans le processus d'essai-erreur.

B. Cortex antérieur du sillon cingulaire

Répétition

Un résultat important de notre étude est la mise en évidence dans le cortex cingulaire antérieur (cortex du sillon) d'activités liées aux rangs des mouvements dans les séquences. Ces activités n'ont pas été détaillées dans ce rapport car elles feront l'objet d'un article complet ultérieur. Nous allons toutefois les décrire brièvement pour faciliter la suite de notre discussion.

En résumé, une majorité des activités liées à l'exécution des séquences présentait des modifications de décharge indépendantes des caractéristiques spatiales des mouvements ou des cibles, mais fortement dépendantes du rang de ces mouvements dans les séquences. Ces activités étaient pré-, péri-, post-mouvements ou contemporaines de la fixation des cibles. Un exemple est donné dans la figure 2 (article 4). Cinq autres exemples sont présentés dans la figure 16. Notons que ces activités pouvaient apparaître pour un, deux ou trois rangs. Les activités présentes pour deux rangs concernaient en général deux rangs successifs. Plus qu'une activité liée à l'exécution d'un *mouvement* récompensé, comme cela fut observé au niveau du noyau caudé (Schultz et al. 1997), ces activités étaient différentes pour chaque mouvement d'une *séquence* récompensée. Elles se différenciaient des activités reflétant une pure anticipation de la récompense, mais étaient prédominantes dans les phases de répétition où l'animal pouvait anticiper la récompense.

Nous avons enregistré 43 cellules à la fois dans la tâche de résolution de problème et dans une DRt n'impliquant qu'un seul mouvement. 77% des

cellules présentait un patron d'activité similaire au niveau du troisième rang des séquences et au niveau de l'unique rang de la DRt.

Ces activités de rang sont clairement différenciées de celles liées aux séquences de mouvements enregistrées dans le cortex préarqué, la SMA, la preSMA, le cortex PM, le noyau caudé, ou le pallidum (Barone et Joseph 1989, Tanji et Shima 1994, Mushiaké et Strick 1995, Kermadi et Joseph 1995, Kettner et al. 1996, Funahashi et al. 1997, Clower et Alexander 1998). Dans ces différentes régions du système nerveux central, les activités rencontrées allient information sur le rang et caractéristiques spatiales des mouvements ou des cibles de ces mouvements. Beaucoup d'activités observées dans ces études sont même spécifiques de séquences bien particulières. Par contre, une étude réalisée dans le striatum ventral rapporte des activités liées à ce que les auteurs nomment 'la progression au long d'une série prédictible d'essais' dont seul le dernier est récompensé (Shidara et al. 1998). L'animal devait exécuter un, deux ou trois essais identiques avant d'obtenir une récompense. Dans chaque essai un stimulus visuel indiquait à l'animal dans quelle étape il se trouvait. Les activités liées aux stimuli visuels ou aux mouvements variaient en fonction de l'étape, et pourraient donc être comparées aux activités de rang observées dans le cortex cingulaire antérieur.

Nos résultats suggèrent donc fortement un codage de l'action dans un référentiel centré sur le but de l'action, i.e., la récompense. Les activités de rang pourraient prendre part à un signal de progression à l'intérieur d'un plan préétabli et référencé sur le but représenté, i.e., la récompense.

Recherche

Il est possible de déduire, de la nature des activités de rang, une explication de la différence recherche/répétition observée pour certaines cellules du cortex cingulaire (voir article 4). Dans la répétition le comportement est basé sur un plan, il est gouverné par un but final connu, i.e., la récompense. Par contre, pendant la recherche le but final n'est pas connu exactement; l'animal dirige son comportement principalement sur la base des résultats du processus d'essai-erreur, mais pas sur la base d'un point fixe connu qui donnerait la récompense.

Les activités observées pendant la recherche pourraient refléter les mécanismes de sélection libre de l'action et de contrôle des conséquences des actes, processus nécessaires à la recherche mais en même temps forcés par l'absence d'un but précis et connu. Ces processus impliquent d'autres

populations neuronales cingulaires et probablement d'autres réseaux de structures que ceux recrutés pendant la répétition.

Transition

Le fait que la modification de l'activité de nombreux neurones montrent les processus d'anticipation liée à la stratégie optimale de l'animal est intéressant en soi.

La transition doit être produite par un mécanisme interne de reconnaissance et de prédiction de la solution. L'association d'un événement externe avec la prédiction d'une récompense est un mécanisme qui implique les ganglions de la base (Schultz et al. 1997). Dans notre étude, le signal prédictif est l'erreur effectuée dans un contexte bien particulier, spécifique de la recherche qui vient d'être menée. Le point important est que cette erreur induit l'expression d'une association entre la réponse qui vient d'être produite et une autre réponse, séquentielle, qui mènera à coup sûr à la récompense.

Nous n'avons actuellement pas d'indices clairs sur la cinétique du mécanisme de transition. En effet au niveau du cortex cingulaire aucune activité particulière n'a pu être observée entre l'essai incorrect déterminant et l'essai correct qui suit.

Le passage à un codage temporel organisé suggère que le contrôle actif du comportement pendant la recherche laisse la place à un contrôle plus routinier qui laisse s'exprimer un schéma d'action mémorisé.

Logique

Un opérateur logique simple est la proposition *Si...Alors*. L'association, fruit d'un apprentissage, entre un stimulus et une récompense amène à formation d'un opérateur '*Si stimulus A Alors récompense*'. C'est la formation d'une règle qui permet d'anticiper la conséquence de la présence du stimulus A.

Nous supposons que dans la tâche de résolution de problème, la stratégie utilisée par les singes devient optimale par la formation de règles comportementales adaptées à l'espace problème de la tâche. Les enregistrements suggèrent l'existence d'un mécanisme de reconnaissance d'une erreur dans un contexte comportemental précis. Cette erreur est associée à une autre réponse qui mène à coup sûr à la récompense. C'est le point où l'animal reconnaît l'aboutissement du problème, c'est le test d'évaluation, sujet du 'problème d'arrêt' développé par Miller et al. (Miller et al. 1960)(voir I-A).

La proposition '*Si erreur dans tel contexte Alors séquence choisie correcte et aboutie à récompense*' est de la classe des raisonnements

propositionnels, et c'est une des formes que peut prendre la logique. La transition neuronale semble être gouvernée par cette logique. C'est une logique de l'action, développée pendant l'apprentissage de la tâche. Elle correspond à un phénomène plus complexe que la simple association d'un stimulus à une récompense. En effet c'est l'occurrence d'une erreur après une réponse comportementale particulière qui, probablement, permet de rappeler un plan prédictif de la récompense, i.e., la solution (plan + récompense). Ces mécanismes pourraient être décrits dans le cadre des règles guides du comportements proposé par Wise et al. (Wise et al. 1996).

Conclusions

Le comportement observé dans la tâche de résolution de problème peut être décrit de façon hypothétique selon un schéma hiérarchique dont les niveaux sont interdépendants:

- Le premier est le niveau du mouvement: l'animal exécute un mouvement vers une cible visuelle. Les contraintes sont données par le signal de 'go' et par la situation de la cible dans l'espace. Le but ici est défini comme la touche de la cible ou la cible elle-même.

- Le deuxième est la séquence. L'animal effectue une succession de touches, ou de mouvements, qui aboutissent ou non à une récompense. La contrainte est l'ordre, ou le sens des frappes successives. Le but est ici la récompense, point final de la séquence. L'action est gouvernée par le programme séquentiel.

- Le troisième niveau est celui de la résolution de problème. Il comprend le comportement de recherche et le comportement de répétition. La contrainte est l'essai-erreur, la stratégie permettant la résolution du problème. Une hypothèse est, qu'ici, le but est la solution du problème (i.e., séquence correcte et récompense). Cette solution, et même son anticipation, est déclenchée par l'apparition de l'erreur dans un contexte particulier. L'action est ici gouvernée par le plan que constitue la stratégie de recherche.

Dans l'hypothèse d'une telle hiérarchie, les activités cingulaires enregistrées nous apportent des indices sur les deuxième (activités de rang) et troisième (activités spécifiques et transition entre recherche et répétition) niveaux d'organisation de l'action. Le point commun de ces deux niveaux est la nature du but qui n'est pas un élément externe mais interne à l'animal.

Les activités des AOF se réfèrent aux premier et deuxième niveaux. Les aires oculomotrices participent à une construction de l'environnement. Cette construction naît de la production d'un plan

oculomoteur. Selon les critères proposés, les AOF participent plus à la gestion des contraintes de l'action et de l'environnement.

Nos résultats montrent une dissociation de différentes caractéristiques de l'action: l'orientation vers un but représenté, et la gestion du comportement par rapport aux contraintes de l'environnement. Cette dissociation est évidemment liée au rôle des activités enregistrées dans les différentes zones corticales. Malheureusement, l'origine et le devenir des activités du cortex du sillon cingulaire sont loin d'être clairs.

III. PERSPECTIVES

Nos résultats peuvent être interprétés dans le contexte de ceux obtenus en imagerie chez l'Homme, montrant que dans les situations nouvelles, d'apprentissage ou d'adaptation du comportement, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur sont particulièrement impliqués (II-B.4.2 et II-C.3.2). Les AOF ne semble pas participer à cette différence. D'après la littérature les aires 9 et 46 moyennes, pourraient y participer avec le cortex du sillon cingulaire, et jouer un rôle dans les processus spécifiques de la recherche. D'autres expériences seront nécessaires pour tester cette hypothèse. La première information nécessaire est la connectivité de la zone du cortex du sillon cingulaire étudiée. Il nous paraît ensuite fondamental d'acquiescer plus de précisions sur les homologues fonctionnelles entre cortex cingulaire chez l'Homme et le singe. Par ailleurs, des enregistrements dans les zones préfrontales

dorsolatérales plus rostrales que les aires oculomotrices frontales nous paraissent indiquées.

Enfin, d'autres structures semblent fondamentales dans l'élaboration des stratégies de résolution de problème, et dans la transition entre comportement de recherche et comportement de routine. D'une part, les ganglions de la base qui sont impliqués dans les mécanismes de sélection et de renforcement des règles comportementales (Wise et al. 1996). D'autre part, les systèmes monoaminergiques modulateurs qui semblent jouer un rôle fondamental dans la transition entre différents états comportementaux (Usher et al. 1999). Plusieurs études ont d'ailleurs montré, dans les tâches avec délai, le rôle important de la dopamine et de la noradrénaline libérées au niveau du cortex préfrontal (Sawaguchi et al. 1990, Sawaguchi et Goldman-Rakic 1994). L'emploi des techniques de la neuropharmacologie au niveau comportemental et électrophysiologique sera essentiel pour l'étude des mécanismes impliqués dans la résolution de problèmes.

Index de la revue

A

alternance différée *voir* DA

C

CEF, 26

comparateur limbique, 30

D

DA (alternance différée)

lésions Homme frontal, 48

lésions singe dorsolatérales, 44

tâche, 44

dépression

lésions, 27, 47

monoamines, 28

DMFC, 37, 51, *voir* aussi FEF & SEF

DNMS

lésion singe frontal médian, 24

tâche, 24

DRt

activations frontales, 58

neurones frontal, 53

DRt (réponse différée)

activation cingulaire, 33

lésion singe frontal médian, 24

lésions Homme frontal, 48

lésions singe frontal, 43

neurones cingulaire, 28

tâche, 43

E

émotion

lésions Homme, 25

lésions singe, 22

F

FEF & SEF

enregistrements unitaires, 52, 54, 56

lésions Homme, 48

lésions singe, 44

microstimulations, 37

fluence

activations, 34

lésions Homme dorsolatéral, 48

G

gambling, 25

Gilles de la Tourette, syndrome de, 26

M

mémoire

lésion singe frontal médian, 24

mémoire de travail, 33, 44, 45, 54, 57, 60

mutisme akynétique, 26

O

Orbitofrontal

connexions cingulaires, 17

lésions Homme, 25

lésions singe, 24, 42

P

Parkinson, maladie de

réponse différée, 50

plan

définitions, 9

neuropsychologie, 49
théories du cortex préfrontal, 62

R

reversal

lésion singe périarqué, 43

S

schizophrénie

apprentissage et DRt, 50

monoamines, 27

symptomatologie, 27

SEF *voir* FEF & SEF

SMA

connexions cingulaires, 16

connexions préfrontales, 38

lésions Homme, 25

lésions singe, 23

SRT, 34, 50

stratégie

chez les primates, 11

définition, 9

Stroop, test de, 33

T

tâche de timing, 29

V

vocalisation, 20, 23, 26, 27, 29

W

WCST, 42, 49

Bibliographie

- Aggleton, J. P. and Passingham, R. E. Syndrome produced by lesions of the amygdala in monkeys (Macaca mulatta). *J Comp Physiol Psychol* 95:961-977, 1981.
- Aggleton, J. P. and Passingham, R. E. An assessment of the reinforcing properties of foods after amygdaloid lesions in rhesus monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 96:71-77, 1982.
- Akkal, D. LE CORTEX FRONTAL MÉSIAL: ACTIVITÉ NEURONALE AU COURS D'UNE TACHE MOTRICE SÉQUENTIELLE CHEZ LE SINGE. Thèse - Université Victor Segalen Bordeaux II, 1998.
- Alexander, G. E. and Fuster, J. M. Effects of cooling prefrontal cortex on cell firing in the nucleus medialis dorsalis. *Brain Res* 61:93-105, 1973.
- Amaral, D. G. Memory: anatomical organization of candidate brain region. In: *Handbook of physiology - the nervous system*, edited by F. Plum. Bethesda: American Physiological society, 1987, p. 211-293.
- Amaral, D. G. and Price, J. L. Amygdalo-cortical projections in the monkey (macaca fascicularis). *J Comp Neurol* 230:465-496, 1984.
- Andersen, R. A., Asanuma, C., and Cowan, W. M. Callosal and prefrontal associational projecting cell populations in area 7A of the macaque monkey: a study using retrogradely transported fluorescent dyes. *J Comp Neurol* 232:443-455, 1985.
- Anderson, S. W., Damasio, H., Jones, R. D., and Tranel, D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:909-922, 1991.
- Aou, S., Oomura, Y., Nishino, H., Ono, T., Yamabe, K., Sikdar, S. K., Noda, T., and Inoue, M. Functional heterogeneity of single neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Res* 260:121-124, 1983.
- Arikuni, T. and Kubota, K. The organization of prefrontocaudate projections and their laminar origin in the macaque monkey: a retrograde study using HRP-gel. *J Comp Neurol* 244:492-510, 1986.
- Arikuni, T., Sakai, M., and Kubota, K. Columnar aggregation of prefrontal and anterior cingulate cortical cells projecting to the thalamic mediodorsal nucleus in the monkey. *J Comp Neurol* 220:116-125, 1983.
- Arikuni, T., Watanabe, K., and Kubota, K. connections of area 8 with area 6 in the brain of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 277:21-40, 1988.
- Avendaño, C., Price, J. L., and Amaral, D. G. Evidence for an amygdaloid projection to premotor cortex but not to motor cortex in the monkey. *Brain Res* 264:111-117, 1983.
- Azuma, M. and Suzuki, H. Properties and distribution of auditory neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the alert monkey. *Brain Res* 298:343-346, 1984.
- Bachevalier, J. and Mishkin, M. Visual recognition impairment follows ventromedial but not dorsolateral prefrontal lesions in monkeys. *Behav Brain Res* 20:249-261, 1986.
- Baddeley, A. D. Working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 302:311-324, 1983.
- Baker, S. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., and Dolan, R. J. Active representation of shape and spatial location in man. *Cereb Cortex* 6:612-619 b, 1996.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., and Robbins, T. W. Neural systems engaged by planning : a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34:515-526 a, 1996.
- Baleyrier, C., Achache, P., and Froment, J. C. Neurofilament architecture of superior and mesial premotor cortex in the human brain. *Neuroreport* 8:1691-1696, 1997.
- Baleyrier, C. and Mauguier, F. The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103:525-554, 1980.
- Barbas, H. Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey. *Neuroscience* 56:841-864, 1993.
- Barbas, H. and Blatt, G. J. Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *X* 511-533, 1995.
- Barbas, H. and De Olmos, J. Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal

- prefrontal regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 300:549-571, 1990.
- Barbas, H., Henion, T. H., and Dermon, C. R. Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 313:65-94, 1991.
- Barbas, H. and Mesulam, M. M. Organization of afferent input to subdivisions of area 8 in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 200:407-431, 1981.
- Barbas, H. and Mesulam, M. M. Cortical afferent input to the principalis region of the rhesus monkey. *Neuroscience* 15:619-637, 1985.
- Barbas, H. and Pandya, D. N. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 256:211-228, 1987.
- Barbas, H. and Pandya, D. N. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 286:353-375, 1989.
- Barone, P. and Joseph, J. P. Prefrontal cortex and spatial sequencing in macaque monkey. *Exp Brain Res* 78:447-464, 1989.
- Bartus, R. T. and Levere, T. E. Frontal decortication in rhesus monkeys: a test of the interference hypothesis. *Brain Res* 119:233-248, 1977.
- Bates, J. F. and Goldman-Rakic, P. S. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 336:211-228, 1993.
- Bauer, R. H. and Fuster, J. M. Delayed-matching and delayed-response deficit from cooling dorsolateral prefrontal cortex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 90:293-302, 1976.
- Beauregard, M., Leroux, J. M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudouin, G., Bourguin, P., and Stip, E. The functional anatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9:3253-3258, 1998.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., and Anderson, S. W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 50:7-15, 1994.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Anderson, S. W. Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 18:428-437, 1998.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A. R. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy [see comments]. *Science* 275:1293-1295, 1997.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., and Dolan, R. J. Investigations of the functional anatomy of attention using the stroop test. *Neuropsychologia* 31:907-922, 1993.
- Benes, F. M. Relationship of cingulate cortex to schizophrenia and other psychiatric disorders. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 581-605.
- Berger, B., Gaspar, P., and Verney, C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *TINS* 14:21-27, 1991.
- Berman, K. F., Ostrem, J. L., Randolph, C., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Coppola, R., Carson, R. E., Herscovitch, P., and Weinberger, D. R. Physiological activation of a cortical network during performance of the wisconsin card sorting test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 33:1027-1046, 1995.
- Berns, G. S., Cohen, J. D., and Mintun, M. A. Brain regions responsive to novelty in the absence of awareness. *Science* 276:1272-1275, 1997.
- Bessemmer, D. W. and Stollnitz, F. Retention of discriminations and an analysis of learning set. In: *Behavior of nonhuman primates. Modern research trends*, edited by A. M. Schrier and F. Stollnitz. Academic Press, 1971, p. 2-58.
- Bjorklund, A., Divac, I., and Lindvall, O. Regional distribution of catecholamines in monkey cerebral cortex, evidence for a dopaminergic innervation of the primate prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 7:115-119, 1978.
- Blakemore, S. J., Rees, G., and Frith, C. D. How do we predict the consequences of our actions? a functional imaging study. *Neuropsychologia* 36:521-529, 1998.
- Boch, R. A. and Goldberg, M. E. Participation of prefrontal neurons in the preparation of visually guided eye movements in the rhesus monkey. *J Neurophysiol.* 61:1064-1084, 1989.
- Bon, L. and Lucchetti, C. Neurons signalling the maintenance of attentive fixation in frontal area 6a beta of macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 82:231-3XX, 1990.
- Bon, L. and Lucchetti, C. The dorsomedial frontal cortex of the macaca monkey: fixation and saccade-related activity. *Exp. Brain Res.* 89:571-580, 1992.

- Bon, L. and Lucchetti, C. Ear and eye representation in the frontal cortex, area 8b, of the macaque monkey: an electrophysiological study. *Exp. Brain Res.* 102:259-271, 1994.
- Bon, L. and Lucchetti, C. Attention-related neurons in the supplementary eye field of the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 113:180-185, 1997.
- Boussaoud, D., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J Comp Neurol* 296:462-495, 1990.
- Boussaoud, D. and Wise, S. P. Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp. Brain Res.* 95:28-40 b, 1993.
- Boussaoud, D. and Wise, S. P. Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp Brain Res* 95:15-27 a, 1993.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., and Noll, D. C. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5:49-62, 1997.
- Brody, B. A. and Pribram, K. H. The role of frontal and parietal cortex in cognitive processing. *Brain* 101:607-633, 1978.
- Brody, B. A., Ungerleider, L. G., and Pribram, K. H. The effects of instability of the visual display on pattern discrimination learning by monkeys: dissociation produced after resections of frontal and inferotemporal cortex. *Neuropsychologia* 15:439-448, 1977.
- Brooks, V. B. How does the limbic system assist motor learning? a limbic comparator hypothesis. *Brain Behav Evol* 29:29-53, 1986.
- Bruce, C. J. and Goldberg, M. E. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J. Neurophysiol.* 53:603-635, 1985.
- Bruce, C. J., Goldberg, M. E., Bushnell, M. C., and Stanton, G. B. Primate frontal eye fields. II: physiological and anatomical correlates of electrically evoked movements. *J Neurophysiol* 54:714-734, 1985.
- Buckner, R. L., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 74:2163-2173, 1995.
- Bullier, J., Schall, J. D., and Morel, A. Functional streams in occipito-frontal connections in the monkey. *Behav Brain Res* 76:89-97, 1996.
- Burgess, P. W. and Shallice, T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 34:263-273, 1996.
- Burman, D. D. and Segraves, M. A. Primate frontal eye field activity during natural scanning eye movements. *J. Neurophysiol.* 71:1266-1271, 1994.
- Butter, C. M. Habituation of responses to novel stimuli in monkeys with selective frontal lesions. *Science* 144:313-315, 1964.
- Butters, N. and Pandya, D. N. Retention of delayed-alternation: effect of selective lesions of sulcus principalis. *Science* 165:1271-1273, 1969.
- Cadoret, G. and Smith, A. M. Input-output properties of hand-related cells in the ventral cingulate cortex in the monkey. *J Neurophysiol* 73:2584-2590, 1995.
- Cadoret, G. and Smith, A. M. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 77:153-166, 1997.
- Carlson, S., O Scalaidhe, S. P., Chafee, M. V., and Goldman-Rakic, P. S. Frontal lobe activity on manual (MDR) and oculomotor (ODR) delayed response tasks. *Society for Neuroscience* 23:628.81997.(Abstract)
- Carmichael, S. T. and Price, J. L. Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:366-402, 1994.
- Carmichael, S. T. and Price, J. L. Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:642-664, 1995.
- Carmichael, S. T. and Price, J. L. Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 371:179-207, 1996.
- Carpenter, A. F., Georgopoulos, A. P., and Pellizzer, G. Motor cortical encoding of serial order in a context-recall task. *Science*, 283:1752-1757, 1999.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D. C., and Cohen, J. D. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749, 1998.
- Cavada, C. and Goldman-Rakic, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for

- segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287:422-445 b, 1989.
- Cavada, C. and Goldman-Rakic, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287:393-421 a, 1989.
- Chafee, M. and Goldman-Rakic, P. S. 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, 1998.
- Chao, L. L. and Knight, R. T. Human prefrontal lesions increase distractibility to irrelevant sensory inputs. *Neuroreport* 6:1605-1610, 1995.
- Chavis, D. A. and Pandya, D. N. Further observations on corticofrontal connections in the rhesus monkey. *Brain Res* 117:369-386, 1976.
- Chen, L. L. and Wise, S. P. Neuronal activity in the supplementary eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J Neurophysiol* 1101-1121 a, 1995.
- Chen, L. L. and Wise, S. P. Supplementary eye field contrasted with the frontal eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J Neurophysiol* 73:1122-1134 b, 1995.
- Chen, L. L. and Wise, S. P. Evolution of directional preferences in the supplementary eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J Neurosci* 16:3067-3081, 1996.
- Chen, Y. C., Thaler, D., Nixon, P. D., Stern, C. E., and Passingham, R. E. The functions of the medial premotor cortex. II. The timing and selection of learned movements. *Exp Brain Res* 102:461-473, 1995.
- Clarke, E. and Dewhurst, K. HISTOIRE ILLUSTRÉE DE LA FONCTION CÉRÉBRALE. Roger Dacosta Eds, 1984.
- Clower, W. T. and Alexander, G. E. Movement sequence-related activity reflecting numerical order of components in supplementary and presupplementary motor areas. *J Neurophysiol* 80:1562-1566, 1998.
- Cockburn, J. Task interruption in prospective memory: a frontal lobe function? *Cortex* 31:87-97, 1995.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., and Smith, E. E. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task [see comments]. *Nature* 386:604-608, 1997.
- Collins, P., Roberts, A. C., Dias, R., Everitt, B. J., and Robbins, T. W. Perseveration and strategy in a novel spatial self-ordered sequencing task for non-human primates: effects of excitotoxic lesions and dopamine depletions of the prefrontal cortex. *J Cog Neurosc* 10:332-354, 1998.
- Colombo, M., Eickhoff, A. E., and Gross, C. G. The effects of inferior temporal and dorsolateral frontal lesions on serial-order behavior and visual imagery in monkeys. *Cognit Brain Res* 1:211-217, 1993.
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., and et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21:761-773, 1998.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., and Petersen, S. E. A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci*. 13:1202-1226, 1993.
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., and Grasby, P. M. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*. 34:1085-1095, 1996.
- Coull, J. T. and Nobre, A. C. Where and when to pay attention : the neural systems for directing attention to spatial locations and time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci* 18:7426-7435, 1998.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279:1347-1351, 1998.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., and Haxby, J. V. Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6:39-49, 1996.
- Crider, A. Motor disturbances in schizophrenia. Commentary on Gray et al. *Behavioral Brain Sciences* 14:22-23, 1991.
- Crino, P. B., Morrison, J. H., and Hof, P. R. Monoaminergic innervation of cingulate cortex. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkauser, 1993, p. 285-310.
- Cronin-Golomb, A., Corkin, S., and Growdon, J. H. Impaired problem-solving in Parkinson's disease: impact of a set-shifting deficit. *Neuropsychologia* 32:579-593, 1994.

- Curran, T. and Keele, S. W. Attentional and nonattentional forms of sequence learning. *J Exp Psychol: Learn Mem Cog* 19:189-202, 1993.
- D'Amato, M. R. and Colombo, M. Representation of serial order in monkeys (*Cebus apella*). *J Exp Psychol: Animal Behav Process* 14:131-139, 1988.
- D'Amato, M. R. and Colombo, M. Serial learning with wild card items by monkeys (*cebus apella*): implications for knowledge of ordinal position. *J Comp Psychol* 103:252-261, 1989.
- D'Amato, M. R. and Colombo, M. The symbolic distance effect in monkeys (*Cebus apella*). *Anim Learn Behav* 18:133-140, 1990.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., and Grossman, M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378:279-281, 1995.
- Damasio, A. R. DESCARTES' ERROR: EMOTION, REASON AND THE HUMAN BRAIN. New York: G.P. Putnam, 1994.
- Damasio, A. R., Damasio, H., and Chang Chui, H. Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. *Neuropsychologia* 18:123-132, 1980.
- Damasio, A. R., Tranel, D., and Damasio, H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav. Brain Res.* 41:81-94, 1990.
- Damasio, A. R. and Van Hoesen, G. W. Focal lesions of the limbic frontal lobe. In: *Neuropsychology of human emotion*, edited by K. M. Heilman and P. Satz. New York: Guilford Press, 1983, p. 85-110.
- Das, J. P., Kar, B. C., and Parrila, R. K. COGNITIVE PLANNING. THE PSYCHOLOGICAL BASIS OF INTELLIGENT BEHAVIOR. Sage Publications, 1996.
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., and Mikulis, D. J. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77:3370-3380, 1997.
- De Lillo, C. The serial organization of behaviour by non-human primates; an evaluation of experimental paradigms. *Behav Brain Res* 81:1-17, 1996.
- De Lillo, C., Visalberghi, E., and Aversano, M. The organization of exhaustive searches in a patchy space by capuchin monkeys (*cebus apella*). *J Comp Psychol* 111:1997.
- Decety, J., Perani, D., Jeannerod, M., Bettinardi, V., Tadary, B., Woods, R., Mazziota, J. C., and Fazio, F. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* 371:600-602, 1994.
- Degos, J. D., da Fonseca, N., Gray, F., and Cesaro, P. Severe frontal syndrome associated with infarcts of the left anterior cingulate gyrus and the head of the right caudate nucleus. A clinico-pathological case. *Brain* 116 (Pt 6):1541-1548, 1993.
- Dehaene, S., Posner, M. I., and Tucker, D. M. Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychol Science* 5:303-305, 1994.
- Dehaene, S., Tzourio, N., Frak, V., Raynaud, L., Cohen, L., Mehler, J., and Mazoyer, B. Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study. *Neuropsychologia* 34:1097-1106, 1996.
- Deiber, M. P., Passingham, R. E., Colebatch, J. G., Friston, K. J., Nixon, P. D., and Frackowiak, R. S. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 84:393-402, 1991.
- Derbyshire, S. W., Vogt, B. A., and Jones, A. K. Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res* 118:52-60, 1998.
- Deuel, R. K. Loss of motor habits after cortical lesions. *Neuropsychologia* 15:205-215, 1977.
- Deuel, R. K. and Dunlop, N. L. Role of frontal polysensory cortex in guidance of limb movements. *Brain Res* 169:183-188, 1979.
- Devinsky, O. and Luciano, D. The contributions of cingulate cortex to human behavior. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 528-556.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., and Vogt, B. A. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 118:279-306, 1995.
- di Pellegrino, G. and Wise, S. P. A neurophysiological comparison of three distinct regions of the primate frontal lobe. *Brain* 114:951-978, 1991.
- di Pellegrino, G. and Wise, S. P. Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 13:1227-1243, 1993.
- Diamond, A. The development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and delayed response tasks in human infants and

- infant monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 608:267-309, 1990.
- Diamond, A. and Goldman-Rakic, P. S. 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, 1989.
- Dias, E. C., Kiesau, M., and Segraves, M. A. Acute activation and inactivation of macaque frontal eye field with GABA-related drugs. *J Neurophysiol* 74:2744-2748, 1995.
- Dias, R., Robbins, T. W., and Roberts, A. C. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380:69-72 a, 1996.
- Dias, R., Robbins, T. W., and Roberts, A. C. Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci* 110:872-886 b, 1996.
- Dias, R., Robbins, T. W., and Roberts, A. C. Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing. *J Neurosci* 17:9285-9297, 1997.
- Dimitrov, M., Grafman, J., and Hollnagel, C. The effects of frontal lobe damage on everyday problem solving. *Cortex* 32:357-366, 1996.
- Distler, C., Boussaoud, D., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. Cortical connections of inferior temporal area TEO in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 334:125-150, 1993.
- Dolan, R. J., Fletcher, P., Frith, C. D., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., and Grasby, P. M. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 378:180-182, 1995.
- Dominey, P. F. and Georgieff, N. Schizophrenics learn surface but not abstract structure in a serial reaction time task. *Neuroreport* 8:2877-2882 b, 1997.
- Dominey, P. F., Lelekov, T., Ventre-Dominey, J., and Jeannerod, M. Dissociable processes for learning the surface structure and abstract structure of sensorimotor sequences. *J Cogn Neurosci* 10:734-751, 1998.
- Dominey, P. F., Ventre-Dominey, J., Broussolle, E., and Jeannerod, M. Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia* 35:1-9 a, 1997.
- Downing, M. E., Phillips, J. G., Bradshaw, J. L., Vaddadi, K. S., and Pantelis, C. Response programming in patients with schizophrenia: a kinematic analysis. *Neuropsychologia* 36:603-610, 1998.
- Doyon, J., Laforce, R., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., Bedard, P. J., Bedard, F., and Bouchard, J. P. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia* 36:625-641, 1998.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson JR, J. r., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., and Raichle, M. E. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders [see comments]. *Nature* 386:824-827, 1997.
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., and Raichle, M. E. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12:3628-3641, 1992.
- Drewe, E. A. The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Cortex* 10:159-170, 1974.
- Dubois, B., Levy, R., Verin, M., Teixeira, C., Agid, Y., and Pillon, B. Experimental approach to prefrontal functions in humans. *Ann N Y Acad Sci* 41-60, 1995.
- Duhamel, J.R., Colby, C.L. and Goldberg, M.E. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science*. 255:90-92, 1992.
- Dum, R. P. and Strick, P. L. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11:667-689, 1991.
- Dum, R. P. and Strick, P. L. Cingulate motor areas. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 415-441.
- Dum, R. P. and Strick, P. L. Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci* 16:6513-6525, 1996.
- Duncan, J., Burgess, P. W., and Emslie, H. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 33:261-268, 1995.
- Eslinger, P. J. and Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35:1731-1741, 1985.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., and Dolan, R. J. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal

- function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci* 16:7055-7062, 1996.
- Fox, P. T., Fox, J. M., Raichle, M. E., and Burde, R. M. The role of cerebral cortex in generation of voluntary saccades: a positron emission tomographic study. *J Neuro* 54:348-369, 1985.
- Freeman, J. H., Cuppernell, C., Flannery, K., and Gabriel, M. Context-specific multi-site cingulate cortical, limbic thalamic, and hippocampal neuronal activity during concurrent discriminative approach and avoidance training in rabbits. *J Neurosci* 16:1538-1549, 1996.
- Friedman, H. R. and Goldman-Rakic, P. S. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci* 14:2775-2788, 1994.
- Fries, W. Cortical projections to the superior colliculus in the macaque monkey: a retrograde study using horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 230:55-76, 1984.
- Fries, W. Inputs from motor and premotor cortex to the superior colliculus of the macaque monkey. *Behav Brain Res* 18:95-105, 1985.
- Frith, C. The role of prefrontal cortex in self consciousness: the case of auditory hallucinations. In: *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*, edited by A. C. Roberts, T. W. Robbins and L. Weiskrantz. Oxford: Oxford University Press, 1998, p. 181-194.
- Frith, C. D. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychol. Med.* 17:631-648, 1987.
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., and Frackowiak, R. S. Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 244:241-246, 1991.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:331-349, 1989.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol* 63:814-831, 1990.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 65:1464-1483, 1991.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 13:1479-1497, 1993.
- Funahashi, S., Chafee, M. V., and Goldman-Rakic, P. S. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365:753-756, 1993.
- Funahashi, S., Inoue, M., and Kubota, K. Delay-period activity in the primate prefrontal cortex encoding multiple spatial positions and their order of presentation. *Behav Brain Res* 84:203-223, 1997.
- Fuster, J. M. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36:61-78, 1973.
- Fuster, J. M. THE PREFRONTAL CORTEX. ANATOMY, PHYSIOLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY OF THE FRONTAL LOBE. Lippincott-Raven, 1997.
- Fuster, J. M. and Alexander, G. E. Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173:652-654, 1971.
- Fuster, J. M. and Bauer, R. H. Visual short-term memory deficit from hypothermia of frontal cortex. *Brain Res* 81:393-400, 1974.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., and Jervey, J. P. Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Exp Neurol* 77:679-694, 1982.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., and Jervey, J. P. Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res* 330:299-307, 1985.
- Gabbott, P. L. and Bacon, S. J. Local circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 24a, b,c, 25 and 32) in the monkey: I. Cell morphology and morphometrics. *J Comp Neurol* 364:567-608, 1996.
- Gabriel, M. Discriminative avoidance learning: a model system. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 478-523.
- Gaymard, B., Pierrot-Deseilligny, C., and Rivaud, S. Impairment of sequences of memory-guided saccades after supplementary motor area lesions. *Ann Neurol* 28:622-626, 1990.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., and Pierrot-Deseilligny, C. Cortical control of saccades. *Exp Brain Res* 123:159-163, 1998.

- Gemba, H. and Sasaki, K. Studies on cortical field potentials recorded during learning processes of visually initiated hand movements in monkeys. *Exp Brain Res* 55:26-32, 1984.
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H., Casey, B. J., Trimble, M. R., Horwitz, B., Herscovitch, P., and Post, R. M. Regional brain activity when selecting a response despite interference: an H₂¹⁵O PET study of the Stroop and an emotional stroop. *Human Brain Mapping* 1:194-209, 1994.
- Giguere, M. and Goldman-Rakic, P. S. Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 277:195-213, 1988.
- Glees, P., Cole, J., Whitty, W. M., and Cairns, H. The effects of lesions in the cingular gyrus and adjacent areas in monkeys. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 13:178-190, 1950.
- Glickstein, M., May JG, 3., and Mercier, B. E. Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 235:343-359, 1985.
- Godbout, L. and Doyon, J. Mental representation of knowledge following frontal-lobe or postrolandic lesions. *Neuropsychologia* 33:1671-1696, 1995.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Nijs, H. G. T., and Kuypers, H. G. Behavior of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp Brain Res* 44:11-116, 1981.
- Godschalk, M., Mitz, A. R., van Duin, B., and van der Burg, H. Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neurosci Res* 23:269-279, 1995.
- Goel, V., Gold, B., Kapur, S., and Houle, S. Neuroanatomical correlates of human reasoning. *J Cog Neurosc* 10:293-302, 1998.
- Goel, V. and Grafman, J. Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia* 33:623-642, 1995.
- Goldberg, G. From intent to action. Evolution and function of the premotor systems of the frontal lobe. In: *The frontal lobes revisited*, eds Perecman E., chap. 15, pp 273-306, 1987.
- Goldberg, M. E. and Bruce, C. J. Cerebral cortical activity associated with the orientation of visual attention in the rhesus monkey. *Vision Res.* 25:471-481, 1985.
- Goldberg, M. E. and Bushnell, M. C. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. 2. Modulation in FEF specifically related to saccades. *J Neurophysiol* 46:773-787, 1981.
- Goldberg, M. E., Bushnell, M. C., and Bruce, C. J. The effect of attentive fixation on eye movements evoked by electrical stimulation of the frontal eye fields. *Exp. Brain Res.* 61:579-584, 1986.
- Goldberg, M. E. and Segraves, M. A. The visual and frontal cortices. In: *The neurobiology of saccadic eye movements*, edited by Wurtz and M. E. Goldberg. Elsevier, 1989, p. 283-313.
- Goldberg, M. E. and Segraves, M. A. The role of the FEF and its corticotectal projection in the generation of eye movements. In: *Vision and the Brain*, edited by B. Cohen and I. Bodis-Wollner. New York: Raven Press, 1990, p. 195-209.
- Goldman, P. S. and Nauta, W. J. Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey. *Brain Res* 116:145-149, 1976.
- Goldman, P. S. and Nauta, W. J. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 72:369-386, 1977.
- Goldman, P. S. and Rosvold, H. E. Localization of function within the dorsolateral prefrontal cortex of the rhesus monkey. *Exp Neurol* 27:291-304, 1970.
- Goldman-Rakic, P. S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Higher functions of the brain*, edited by F. Plum. Bethesda: American physiological society, 1987, p. 373-414.
- Goldman-Rakic, P. S. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 11:137-156, 1988.
- Goldman-Rakic, P. S. Specification of higher cortical functions. *J Head Trauma Rehabil* 8:13-23, 1993.
- Goldman-Rakic, P. S. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 769:71-83, 1995.

- Goldman-Rakic, P. S. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In: *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*, edited by A. C. Roberts, T. W. Robbins and L. Weiskrantz. Oxford Univ Press, 1998, p. 87-102.
- Goldman-Rakic, P. S., Bates, J. F., and Chafee, M. V. The prefrontal cortex and internally generated motor acts. *Curr Opin Neurobiol* 2:830-835, 1992.
- Goldman-Rakic, P. S., Chafee, M., and Friedman, H. Allocation of function in distributed circuits. In: *Brain mechanisms of perception and memory. From neuron to behavior*, edited by T. Ono, L. Squire, D. I. Perrett, M. Fukuda and M. E. Raichle. Oxford University Press, 1993, p. 445-456.
- Goldman-Rakic, P. S., Lidow, M. S., and Gallager, D. W. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 10:2125-2138, 1990.
- Goldman-Rakic, P. S., Lidow, M. S., Smiley, J. F., and Williams, M. S. The anatomy of dopamine in monkey and human prefrontal cortex. *J Neural Transm Suppl* 36:163-177, 1992.
- Goldman-Rakic, P. S. and Porrino, L. J. The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol* 242:535-560, 1985.
- Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D., and Schwartz, M. L. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 12:719-743, 1984.
- Goodwin, G. M. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol (Oxf)* 11:115-122, 1997.
- Grafman, J. Plans, actions, and mental sets: managerial knowledge units in the frontal lobe. In: *Integrating theory and practice in clinical neuropsychology*, Anonymous/Lawrence Erlbaum Associates, 1989, p. 93-138.
- Grafman, J. Similarities and distinctions among current models of prefrontal cortical functions. *Ann N Y Acad Sci* 769:337-368, 1995.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., and Ivry, R. B. Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cog Neurosc* 7:497-510, 1995.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., and Ivry, R. B. Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *J Neurosci* 18:9420-9428, 1998.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R., and Smith, A. D. The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral Brain Sciences* 14:1-84, 1991.
- Guitton, D., Buchtel, H. A., and Douglas, R. M. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 58:455-472, 1985.
- Hanes, D. P., Patterson, W. F., and Schall, J. D. Role of the frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J Neurophysiol* 79:817-834, 1998.
- Hasegawa, R., Sawaguchi, T., and Kubota, K. Monkey prefrontal neuronal activity coding the forthcoming saccade in an oculomotor delayed match-to-sample task. *J Neurophysiol* 79:322-333, 1998.
- He, S. Q., Dum, R. P., and Strick, P. L. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci* 15:3284-3306, 1995.
- Hikosaka, O., Rand, M. K., Miyachi, S., and Miyashita, K. Learning of sequential movements in the monkey: process of learning and retention of memory. *J Neurophysiol* 74:1652-1661, 1995.
- Hof, P. R. and Nimchinsky, E. A. Regional distribution of neurofilament and calcium-binding proteins in the cingulate cortex of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 2:456-467, 1992.
- Huerta, M. F. and Kaas, J. H. Supplementary eye field as defined by intracortical microstimulation: connections in macaques. *J Comp Neurol* 293:299-330, 1990.
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., and Kaas, J. H. Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *J Comp Neurol* 253:415-439, 1986.
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., and Kaas, J. H. Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys. II. Cortical connections. *J Comp Neurol* 265:332-361, 1987.
- Hutchins, K. D., Martino, A. M., and Strick, P. L. Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp Brain Res* 71:667-672, 1988.

- Ingvar, D. H. "Memory of the future": an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 4:127-136, 1985.
- Jacobsen, C. F., Wolfe, J. B., and Jackson, T. A. An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *J Nerv Ment Dis* 82:1-14, 1935.
- Jacobson, S., Butters, N., and Tovsky, N. J. Afferent and efferent subcortical projections of behaviorally defined sectors of prefrontal granular cortex. *Brain Res* 159:279-296, 1978.
- Jacobson, S. and Trojanowski, J. Q. Amygdaloid projections to prefrontal granular cortex in rhesus monkey demonstrated with horseradish peroxidase. *Brain Res* 100:132-139, 1975.
- Jacobson, S. and Trojanowski, J. Q. Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. I. intrahemispheric cortical afferents. *Brain Res* 209-233 (a), 1977.
- Jacobson, S. and Trojanowski, J. Q. Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. II. Interhemispheric cortical afferents. *Brain Res* 132:235-246 (b), 1977.
- Jahanshahi, M., Profice, P., Brown, R. G., Ridding, M. C., Dirnberger, G., and Rothwell, J. C. The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. *Brain* 11:1533-1544, 1998.
- Jason, G. W. Gesture fluency after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 23:463-481 b, 1985.
- Jason, G. W. Manual sequence learning after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 23:483-496 a, 1985.
- Jeannerod, M. Organisation et désorganisation des fonctions mentales: le syndrome frontal. *Revue Méta. Moral* 235-253, 1992.
- Jeannerod, M. The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sciences* 17:187-245, 1994.
- Jeannerod, M. DE LA PHYSIOLOGIE MENTALE. HISTOIRES DES RELATIONS ENTRE BIOLOGIE ET PSYCHOLOGIE. Editions Odile Jacob, 1996.
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14:3775-3790, 1994.
- Jones-Gotman, M. and Milner, B. Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 15:653-674, 1977.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., and Mintun, M. A. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363:623-625, 1993.
- Joseph, J. P. and Barone, P. Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res* 67:460-468, 1987.
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 77:1325-1337, 1997.
- Jueptner, M., Stephan, K. M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77:1313-1324, 1997.
- Jurgens, U. and Pratt, R. The cingular vocalization pathway in the squirrel monkey. *Exp Brain Res* 34:499-510, 1979.
- Keefe, R. S., Roitman, S. E., Harvey, P. D., Blum, C. S., DuPre, R. L., Prieto, D. M., Davidson, M., and Davis, K. L. A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 17:25-33, 1995.
- Kennedy, S. H., Javanmard, M., and Vaccarino, F. J. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 42:467-475, 1997.
- Kermadi, I. and Joseph, J. P. Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *J Neurophysiol* 74:911-933, 1995.
- Kesner, R. P., Hopkins, R. O., and Fineman, B. Item and order dissociation in humans with prefrontal cortex damage. *Neuropsychologia* 32:881-891, 1994.
- Kettner, R. E., Marcario, J. K., and Port, N. L. Control of remembered reaching sequences in monkey. II. Storage and preparation before movement in motor and premotor cortex. *Exp Brain Res* 112:347-358, 1996.
- Kievit, J. and Kuypers, H. G. Subcortical afferents to the frontal lobe in the rhesus monkey studied by means of retrograde horseradish peroxydase transport. *Brain Res* 85:261-266, 1975.
- Kojima, S. Prefrontal unit activity in the monkey: relation to visual stimuli and movements. *Exp Neurol* 69:110-123, 1980.

- Kojima, S. and Goldman-Rakic, P. S. Delay-related activity of prefrontal neurons in rhesus monkeys performing delayed response. *Brain Res* 248:43-49, 1982.
- Kojima, S. and Goldman-Rakic, P. S. Functional analysis of spatially discriminative neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Brain Res* 291:229-240, 1984.
- Kojima, S., Kojima, M., and Goldman-Rakic, P. S. Operant behavioral analysis of memory loss in monkeys with prefrontal lesions. *Brain Res* 248:51-59, 1982.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., and Miyashita, Y. Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neurosci* 1:80-84, 1998.
- Kubota, K. Prefrontal neuron activities, reversal and performance. In: *Conditioning*, edited by C. D. Woody. Plenum Pub. Corp. 1982, p. 333-343.
- Kubota, K. and Komatsu, H. Neuron activities of monkey prefrontal cortex during the learning of visual discrimination tasks with GO/NO-GO performances. *Neurosci Res* 3:106-129, 1985.
- Kubota, K. and Niki, H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 34:337-347, 1971.
- Kunishio, K. and Haber, S. N. Primate cingulostratial projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *J Comp Neurol* 350:337-356, 1994.
- Kurata, K. and Hoffman, D. S. Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 71:1151-164, 1994.
- Künzle, H. An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain Behav Evol* 15:185-234, 1978.
- Künzle, H. and Akert, K. Efferents connections of cortical area 8 (FEF) in macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J Comp Neurol* 173:147-164, 1977.
- Künzle, H., Akert, K., and Wurtz, R. H. Projection of area 8 (FEF) to the SC in the monkey. An autoradiographic study. *Brain Res* 117:487-492, 1976.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A., and Schwartz, G. E. Neural correlates of levels of emotional awareness: evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J Cog Neurosci* 10:525-535, 1998.
- Lashley, K. S. The problem of serial order in behavior. In: *Cerebral mechanisms in behavior*, edited by L. A. Jeffress. New York: John Wiley & Sons, 1951, p. 112-146.
- Latto, R. The effects of bilateral frontal eye-field lesions on the learning of a visual search task by rhesus. *Brain Res* 17:370-376, 1978.
- Latto, R. The role of inferior parietal cortex and the frontal eye-fields in visuospatial discriminations in the macaque monkey. *Behav Brain Res* 22:41-52, 1986.
- Latto, R. and Cowey, A. Visula field defects after frontal eye-field lesions in monkeys. *Brain Res* 30:1-24, 1971.
- Lawler, K. A. and Cowey, A. On the role of posterior parietal and prefrontal cortex in visuo-spatial perception and attention. *Exp Brain Res* 65:695-698, 1987.
- Lee, K. and Tehovnik, E. J. Topographic distribution of fixation-related units in the dorsomedial frontal cortex of the rhesus monkey. *Eur. J. Neurosci.* 7:1005-1011, 1995.
- Leichnetz, G. R., Smith, D. J., and Spencer, R. F. Cortical projections to the paramedian tegmental and basilar pons in the monkey. *J Comp Neurol* 228:388-408, 1984.
- Leichnetz, G. R., Spencer, R. F., Hardy, S. G. P., and Astruc, J. The prefrontal corticotectal projections in the monkey; an anterograde and retrograde study. *Neuroscience* 6:1023-1041, 1981.
- Levitt, J. B., Lewis, D. A., Yoshioka, T., and Lund, J. S. Topography of pyramidal neuron intrinsic connections in macaque monkey prefrontal cortex (areas 9 and 46). *J Comp Neurol* 338:360-376, 1993.
- Lock, A. and Colombo, M. Cognitive abilities in a comparative perspective. In: *Handbook of Human symbolic evolution*, edited by A. Lock and C. R. Peters. Oxford: Clarendon Press, 1996, p. 596-642.
- Lorenz, K. and Popper, K. L'AVENIR EST OUVERT. ENTRETIEN D'ALTENBERG (1983). Champs-Flammarion, 1995.
- Lu, M. T., Preston, J. B., and Strick, P. L. Interconnections between the prefrontal cortex

- and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol* 341:375-392, 1994.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338:114-140, 1993.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport* 5:2545-2548, 1994.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., and Rizzolatti, G. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311:463-482, 1991.
- Luria, A. R. HIGHER CORTICAL FUNCTIONS IN MAN. New York: Basic Books Inc. b, 1966.
- Luria, A. R., Karpov, B. A., and Yarbuss, A. L. Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes. *Cortex* 2:202-212 a, 1966.
- Lynch, J. C., Hoover, J. E., and Strick, P. L. Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Exp Brain Res* 100:181-186, 1994.
- Mac Brown, R. and Goldman, P. S. Catecholamines in neocortex of rhesus monkeys: regional distribution and ontogenetic development. *Brain Res* 124:576-580, 1977.
- MacLean, P. D. and Newman, J. D. Role of midline frontolimbic cortex in production of the isolation call of squirrel monkeys. *Brain Res.* 450:111-123, 1988.
- Macpherson, J. M., Marangoz, C., Miles, T. S., and Wiesendanger, M. Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp Brain Res* 45:410-416, 1982.
- Maeshima, S., Funahashi, K., Ogura, M., Itakura, T., and Komai, N. unilateral spatial neglect due to right frontal lobe haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 57:89-93, 1994.
- Mann, S. E., Thau, R., and Schiller, P. H. Conditional task-related responses in monkey dorsomedial frontal cortex. *Exp. Brain Res.* 69:460-468, 1988.
- Manoach, D. S., Schlag, G., Siewert, B., Darby, D. G., Bly, B. M., Benfield, A., Edelman, R. R., and Warach, S. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport* 8:545-549, 1997.
- Martin, J. H. Autoradiographic estimation of the extent of reversible inactivation produced by microinjection of lidocaine and muscimol in the rat. *Neurosci. Lett.* 127:160-164, 1991.
- Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311:445-462, 1991.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., and Goldman-Rakic, P. S. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 6:600-611, 1996.
- McGonigle, B. and Chalmers, M. Monkeys are rational! *Q. J. Exp. Psychol.* 45:189-228, 1992.
- McGuire, P. K., Bates, J. F., and Goldman-Rakic, P. S. Interhemispheric integration: I. Symmetry and convergence of the corticocortical connections of the left and the right principal sulcus (PS) and the left and the right supplementary motor area (SMA) of the rhesus monkey. *Cereb Cortex* 1:390-407a, 1991.
- McGuire, P. K., Bates, J. F., and Goldman-Rakic, P. S. Interhemispheric integration: II. Symmetry and convergence of the corticostriatal projections of the left and the right principal sulcus (PS) and the left and the right supplementary motor area (SMA) of the rhesus monkey. *Cereb Cortex* 1:408-417b, 1991.
- McIntosh, A. R., Grady, C. L., Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., and Horwitz, B. Changes in limbic and prefrontal functional interactions in a working memory task for faces. *Cereb Cortex* 6:571-584, 1996.
- Melamed, E. and Larsen, B. Cortical activation pattern during saccadic eye movements in humans: localization by focal cerebral blood flow increases. *Ann Neurol* 5:79-88, 1978.
- Meunier, M., Bachevalier, J., and Mishkin, M. Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia* 35:999-1015, 1997.
- Mikami, A., Ito, S., and Kubota, K. Visual response properties of dorsolateral prefrontal neurons during visual fixation task. *J Neurophysiol* 47:593-605, 1982.
- Miles, R. C. Discrimination-learning sets. In: *Behavior of nonhuman primates. Modern research trends*, edited by A. M. Schrier, H. F.

- Harlow and F. Stollnitz. Academic Press, 1965, p. 51-95.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., and Desimone, R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J neurosc* 16:5154-5167, 1996.
- Miller, G. A., Galanter, E., and Pribram, K. H. PLANS AND THE STRUCTURE OF BEHAVIOR. Adams, Bannister, Cox, 1960.
- Milner, A. D. Animal models for the syndrome of spatial neglect. In: *Neurophysiological and neuropsychological aspects of spatial neglect*, edited by M. Jeannerod. Elsevier Science Publisher, 1987, p. 259-288.
- Milner, A. D., Foreman, N. P., and Goodale, M. A. Go-left go-right discrimination performance and distractibility following lesions of prefrontal cortex or superior colliculus in stump-tail macaques. *Neuropsychologia* 16:381-390, 1978.
- Milner, A. D., Ockleford, E. M., and Dewar, W. Visuo-spatial performance following posterior parietal and lateral frontal lesions in stump-tail macaques. *Cortex* 1:350-360, 1977.
- Milner, B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 9:100-110, 1963.
- Milner, B. Visually-guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 3:317-338, 1965.
- Milner, B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br med Bull* 27:272-277, 1971.
- Milner, B., Petrides, M., and Smith, M. L. Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Hum Neurobiol* 4:137-142, 1985.
- Miotto, E. C., Bullock, P., Polkey, C. E., and Morris, R. G. Spatial working memory and strategy formation in patients with frontal lobe excisions. *Cortex* 32:613-630, 1996.
- Mishkin, M. and Manning, F. J. Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res* 143:313-323, 1978.
- Mitz, A. R. and Godschalk, M. Eye-movement representation in the frontal lobe of rhesus monkeys. *Neurosci. Lett.* 106:157-162, 1989.
- Mitz, A. R., Godschalk, M., and Wise, S. P. Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J Neurosci* 11:1855-1872, 1991.
- Mitz, A. R. and Wise, S. P. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J neurosc* 7:1010-1021, 1987.
- Morecraft, R. J., Schroeder, C. M., and Keifer, J. Organization of face representation in the cingulate cortex of the rhesus monkey. *Neuroreport* 7:1343-1348, 1996.
- Morecraft, R. J. and Van Hoesen, G. W. Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c. *J Comp Neurol* 322:471-489, 1992.
- Morecraft, R. J. and Van Hoesen, G. W. Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2) and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 337:669-689, 1993.
- Morecraft, R. J. and Van Hoesen, G. W. Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *Brain Res Bull* 45:209-232, 1998.
- Murray, E. A., Davidson, M., Gaffan, D., Olton, D. S., and Suomi, S. Effects of fornix transection and cingulate cortical ablation on spatial memory in rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.* 74:173-186, 1989.
- Mushiake, H., Fujii, N., and Tanji, J. Visually guided saccade versus eye-hand reach: contrasting neuronal activity in the cortical supplementary and frontal eye fields. *J Neurophysiol* 75:2187-2191, 1996.
- Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 66:705-718, 1991.
- Mushiake, H. and Strick, P. L. Pallidal neuron activity during sequential arm movements. *J Neurophysiol* 74:2754-2758, 1995.
- Nakamura, K., Sakai, K., and Hikosaka, O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J Neurophysiol* 80:2671-2687, 1998.
- Neafsey, E. J., Terrence, R. R., Hurley, K. M., Ruit, K. G., and Frysztak, R. J. Anterior cingulate cortex in rodents: connections, visceral control functions, and implications for emotion. In: *neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 206-223.

- Nelson, H. E. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12:313-324, 1976.
- Niki, H. Prefrontal unit activity during delayed alternation in the monkey. II. Relation to absolute versus relative direction of response. *Brain Res* 68:197-204 b, 1974.
- Niki, H. Prefrontal unit activity during delayed alternation in the monkey. I. Relation to direction of response. *Brain Res* 68:185-196 a, 1974.
- Niki, H. Reward-related and error-related neurons in the primate frontal cortex. *Proc Symp Pharmacol Learning Memory* 22-34, 1981.
- Niki, H., Sugita, S., and Watanabe, M. Modification of the activity of primate frontal neurons during learning of a GO/NO-GO discrimination and its reversal. A progress report. In: *Vision, memory, and the temporal lobe*, AnonymousElsevier Science Pub, 1990, p. 295-304.
- Niki, H. and Watanabe, M. Cingulate unit activity and delayed response. *Brain Res* 110:381-386, 1976.
- Niki, H. and Watanabe, M. Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171:213-224, 1979.
- Nimchinsky, E. A., Hof, P. R., Young, W. G., and Morrison, J. H. Neurochemical, morphologic, and laminar characterization of cortical projection neurons in the cingulate motor areas of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 374:136-160, 1996.
- O Scalaidhe, S. P., Rodman, H. R., Albright, T. D., and Gross, C. G. The effects of combined superior temporal polysensory area and frontal eye field lesions on eye movements in the macaque monkey. *Behav Brain Res* 84:31-46 a, 1997.
- O Scalaidhe, S. P., Wilson, F. A., and Goldman-Rakic, P. S. Areal segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *Science* 278:1135-1138 b, 1997.
- Osherson, D., Perani, D., Cappa, S. F., Schnur, T., Grassi, F., and Fazio, F. Distinct brain loci in deductive versus probabilistic reasoning. *Neuropsychologia* 36:369-376, 1998.
- Owen, A. M. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329-1339, 1997.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., and Robbins, T. W. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28:1021-1034, 1990.
- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., and Evans, A. C. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 8:353-364 a, 1996.
- Owen, A. M., Evans, A. C., and Petrides, M. 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 b, 1996.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., and Robbins, T. W. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115:1727-1751, 1992.
- Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., and Robbins, T. W. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 116:1159-1175, 1993.
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., and Petrides, M. Functional organisation of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7721-7726, 1998.
- Pandya, D. N. and Barnes, C. L. Architecture and connections of the frontal lobe. In: *The frontal lobes revisited*, AnonymousIRBN, 1987, p. 41-72.
- Pandya, D. N., Dye, P., and Butters, N. Efferent cortico-cortical projections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 31:35-46, 1971.
- Pandya, D. N., Van Hoesen, G. W., and Mesulam, M. M. Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 42:319-330, 1981.
- Pandya, D. N. and Vignolo, L. A. Intra- and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Res* 26:217-233, 1971.
- Pandya, D. N. and Yeterian, E. H. Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. *Prog Brain Res* 85:63-94, 1990.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., and Raichle, M. E. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:256-259, 1990.

- Parthasarathy, H. B., Schall, J. D., and Graybiel, A. M. Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque monkey. *J Neurosci* 12:4468-4488, 1992.
- Partiot, A., Grafman, J., Sadato, N., Wachs, J., and Hallett, M. Brain activation during the generation of non-emotional and emotional plans. *Neuroreport* 6:1397-1400, 1995.
- Partiot, A., Verin, M., Pillon, B., Teixeira-Ferreira, C., Agid, Y., and Dubois, B. Delayed response tasks in basal ganglia lesions in man: further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioral adaptation. *Neuropsychologia* 34:709-721, 1996.
- Pascual-Leone, A. and Hallett, M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 5:2517-2520, 1994.
- Passingham, R. Delayed matching after selective prefrontal lesions in monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain Res* 92:89-102, 1975.
- Passingham, R. THE FRONTAL LOBES AND VOLUNTARY ACTION. Oxford University Press, 1993.
- Passingham, R. E. Non-reversal shifts after selective prefrontal ablations in monkeys (*Macaca mulatta*). *Neuropsychologia* 10:41-46 b, 1972.
- Passingham, R. E. Visual discrimination learning after selective prefrontal ablations in monkeys (*Macaca mulatta*). *Neuropsychologia* 10:27-39 a, 1972.
- Passingham, R. E. Cortical mechanisms and cues for action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 308:101-111c, 1985.
- Passingham, R. E. Memory of monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in prefrontal cortex. *Behav Neurosci* 99:3-21 a, 1985.
- Passingham, R. E. Prefrontal cortex and the sequencing of movement in monkeys (*Macaca mulatta*). *Neuropsychologia* 23:453-462 b, 1985.
- Passingham, R. E. Attention to action. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 351:1473-1480, 1996.
- Passingham, R. E. and Ettlinger, G. Tactile discrimination learning after selective prefrontal ablations in monkeys. *Neuropsychologia* 10:17-26, 1972.
- Paus, T. Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 34:475-483, 1996.
- Paus, T., Koski, L., Caramanos, Z., and Westbury, C. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 activation studies. *Neuroreport* 9:R37-R47, 1998.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., and Meyer, E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 70:453-469, 1993.
- Paus, T., Tomaiuolo, F., Otaky, N., MacDonald, D., Petrides, M., Atlas, J., Morris, R., and Evans, A. C. Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. *Cereb Cortex* 6:207-214, 1996.
- Petit, L., Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. Sustained activity in the medial wall during working memory delays. *J Neurosci* 18:9429-9437, 1998.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A., and Mazoyer, B. Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J. Neurosci.* 16:3714-3726, 1996.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Salamon, G., Mazoyer, B., and Berthoz, A. PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J Neurophysiol* 69:1009-1016, 1993.
- Petit, L., Tzourio, N., Orssaud, C., Pietrzyk, U., Berthoz, A., and Mazoyer, B. Functional neuroanatomy of the human visual fixation system. *Eur J Neurosci* 7:169-174, 1995.
- Petrides, M. Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behav Brain Res* 5:407-413, 1982.
- Petrides, M. Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal-and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 23:601-614, 1985.
- Petrides, M. Deficits in non-spatial conditional associative learning after periaruate lesions in the monkey. *Behav Brain Res* 16:95-101, 1985.
- Petrides, M. The effect of periaruate lesions in the monkey on the performance of symmetrically and asymmetrically reinforced visual and auditory go, no-go tasks. *J Neurosci* 6:2054-2063, 1986.

- Petrides, M. Conditional learning and the primate frontal cortex. In: *The frontal lobes revisited*, AnonymousIRBN, 1987, p. 91-108.
- Petrides, M. Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 246:299-306, 1991.
- Petrides, M. Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In: *Handbook of neuropsychology*, edited by F. Boller and J. Grafman. Elsevier science, 1994, p. 59-82.
- Petrides, M. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci* 769:85-96 b, 1995.
- Petrides, M. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 15:359-375 a, 1995.
- Petrides, M. Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia* 35:989-997, 1997.
- Petrides, M. Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In: *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*, edited by A. C. Roberts, T. W. Robbins and L. Weiskrantz. Oxford: Oxford University press, 1998, p. 103-116.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., and Meyer, E. Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:873-877, 1993.
- Petrides, M. and Iversen, S. D. Cross-modal matching and the primate frontal cortex. *Science* 192:1023-1024, 1976.
- Petrides, M. and Iversen, S. D. The effect of selective anterior and posterior association cortex lesions in the monkey on performance of a visual-auditory compound discrimination test. *Neuropsychologia* 16:527-537, 1978.
- Petrides, M. and Milner, B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 20:249-262, 1982.
- Petrides, M. and Pandya, D. N. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 228:105-116, 1984.
- Petrides, M. and Pandya, D. N. Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 273:52-66, 1988.
- Petrides, M. and Pandya, D. N. Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: *Handbook of neuropsychology*, edited by F. Boller and J. Grafman. Elsevier Science, 1994, p. 17-58.
- Phelps, E. A., Hyder, F., Blamire, A. M., and Shulman, R. G. FMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport* 8:561-565, 1997.
- Picard, N. and Strick, P. L. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6:342-353, 1996.
- Picard, N. and Strick, P. L. Activation on the medial wall during remembered sequences of reaching movements in monkeys. *J Neurophysiol* 77:2197-2201, 1997.
- Pierrot-Deseilligny, C., Israel, I., Berthoz, A., Rivaud, S., and Gaymard, B. Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccades in man. *Exp. Brain Res.* 95:166-171, 1993.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., and Agid, Y. Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res* 83:607-617, 1991.
- Pigarev, I., Rizzolatti, G., and Scandolara, C. Neurons responding to visual stimuli in the frontal lobe of macaque monkeys. *Neurosci Lett* 12:207-212, 1979.
- Pinto-Hamuy, T. and Linck, P. Effect of frontal lesions on performance of sequential tasks by monkeys. *Exp Neurol* 12:96-107, 1965.
- Pohl, W. Dissociation of spatial discrimination deficits following frontal and parietal lesions in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 82:227-239, 1973.
- Porrino, L. J., Crane, A. M., and Goldman-Rakic, P. S. Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 198:121-136, 1981.
- Posner, M. I. and DiGirolamo, G. J. Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control. In: *The attentive brain*, edited by R. Parasuraman. Cambridge: MIT Press, 1998,
- Posner, M. I. and Petersen, S. E. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25-42, 1990.

- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. T., and Raichle, M. E. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240:1627-1631, 1988.
- Pragay, E. B., Mirsky, A. F., and Nakamura, R. K. Attention-related unit activity in the frontal association cortex during a go/no-go visual discrimination task. *Exp. Neurol.* 96:481-500, 1987.
- Preuss, T. M. Do rats have a prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *J Cog Neurosc* 7:1-24, 1995.
- Preuss, T. M. and Goldman-Rakic, P. S. Myelo- and cytoarchitecture of the granular frontal cortex and surrounding regions in the strepsirhine primate Galago and the anthropoid primate Macaca. *J Comp Neurol* 310:429-474, 1991.
- Pribram, K. H. The primate frontal cortex - executive of the brain. In: *Psychophysiology of the frontal lobes*, edited by K. H. Pribram and A. R. Luria. New York: Academic Press, 1973, p. 293-314.
- Pribram, K. H., Ahumada, A., Hartog, J., and Roos, L. A progress report on the neurological processes disturbed by frontal lesions in primates. In: *The frontal granular cortex and behavior*, edited by J. M. Warren and K. Akert. McGraw-Hill, 1964, p. 29-55.
- Pribram, K. H. and Fulton, J. F. An experimental critique of the effects of anterior cingulate ablations in monkey. *Brain* 77:34-44, 1954.
- Pribram, K. H. and Tubbs, W. E. Short-term memory, parsing, and the primate frontal cortex. *Science* 156:1765-1767, 1967.
- Pribram, K. H., Wilson, W. A., and Connors, J. Effects of lesions of the medial forebrain on alternation behavior of rhesus monkeys. *Exp Neurol* 6:36-47, 1962.
- Pucak, M. L., Levitt, J. B., Lund, J. S., and Lewis, D. A. Patterns of intrinsic and associational circuitry in monkey prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 376:614-630, 1996.
- Quintana, J. and Fuster, J. M. Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task. *Neuroreport* 3:721-724, 1992.
- Quintana, J. and Fuster, J. M. Spatial and temporal factors in the role of prefrontal and parietal cortex in visuomotor integration. *Cereb Cortex* 3:122-132, 1993.
- Quintana, J., Yajeya, J., and Fuster, J. M. Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory and sensory-motor information. *Brain Res* 474:211-221, 1988.
- Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. K., Pardo, J. V., Fox, P. T., and Petersen, S. E. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. *Cereb Cortex* 4:8-26, 1994.
- Rainer, G., Asaad, W. F., and Miller, E. K. Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:15008-15013, 1998.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., and Bushnell, M. C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971, 1997.
- Rao, S. C., Rainer, G., and Miller, E. K. Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science* 276:821-824, 1997.
- Rempel-Clower, N. and Barbas, H. topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 398:393-419, 1998.
- Rizzolatti, G. and Craighero, L. De l'attention spatiale à l'attention vers des objets: une extension de la théorie prémotrice de l'attention. *Rev Neuropsych* 8:155-174, 1998.
- Rizzolatti, G., Luppino, G. and Matelli, M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroenceph. Clinical Neurophysiol.* 106:283-296, 1998.
- Rizzolatti, G., Matelli, M., and Pavesi, G. Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain* 106:655-673, 1983.
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., and Umiltà, C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25:31-40, 1987.
- Robinson, D. A. and Fuchs, A. F. Eye movements evoked by stimulation of frontal eye fields. *J Neurophysiol* 32:637-648, 1969.
- Romanski, L. M., Giguere, M., Bates, J. F., and Goldman-Rakic, P. S. Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 379:313-332, 1997.

- Rose, J. E. and Woolsey, C. N. The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis* 27:210-232, 1948.
- Rosenkilde, C. E., Rosvold, H. E., and Mishkin, M. Time discrimination with positional responses after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res* 210:129-144, 1981.
- Rosvold, H. E. and Szwarcbart, M. K. Neural structures involved in delayed-response performance. In: *The frontal granular cortex and behavior*, edited by J. M. Warren and K. Akert. McGraw-Hill, 1964, p. 1-14.
- Rouiller, E. M., Babalian, A., Kazennikov, O., Moret, V., Yu, X. H., and Wiesendanger, M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 102:227-243, 1994.
- Roy, E. A. Apraxia: a new look at an old syndrome. *J Hum Mov Studies* 4:191-210, 1978.
- Rueckert, L. and Grafman, J. Sustained attention deficits in patients with right frontal lesions. *Neuropsychologia* 34:953-963, 1996.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., Eacott, M. J., and Passingham, R. E. Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. *J Neurosci* 17:4829-4838, 1997.
- Russo, G. S. and Bruce, C. J. Effect of eye position within the orbit on electrically elicited saccadic eye movements: a comparison of the macaque monkey's frontal and supplementary eye fields. *J Neurophysiol.* 69:800-818, 1993.
- Russo, G. S. and Bruce, C. J. Neurons in the supplementary eye field of rhesus monkeys code visual targets and saccadic eye movements in an oculocentric coordinate system. *J. Neurophysiol.* 76:825-848, 1996.
- Sakagami, M. and Niki, H. Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: relation to relevant task conditions. *Exp Brain Res* 97:423-436, 1994.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., and Putz, B. Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci* 18:1827-1840, 1998.
- Sawaguchi, T. Properties of neuronal activity related to a visual reaction time task in the monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 58:1080-1099, 1987.
- Sawaguchi, T. and Goldman-Rakic, P. S. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71:515-528, 1994.
- Sawaguchi, T., Matsumura, M., and Kubota, K. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 63:1385-1400, 1990.
- Schall, J. D. Neural activity related to visually guided saccadic eye movements in the supplementary motor area of rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 66:530-558 a, 1991.
- Schall, J. D. Neuronal activity related to visually guided saccades in the frontal eye fields of rhesus monkeys: comparison with supplementary eye fields. *J. Neurophysiol.* 66:559-578 b, 1991.
- Schall, J. D., Hanes, D. P., Thompson, K. G., and King, D. J. Saccade target selection in Frontal Eye Fields of macaque. I. Visual and premovement activation. *J neurosc* 15:6905-6918 a, 1995.
- Schall, J. D., Morel, A., King, D. J., and Bullier, J. Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J Neurosci* 15:4464-4487 b, 1995.
- Schiller, P. H., True, S. D., and Conway, J. L. Effects of frontal eye fields and superior colliculus ablations on eye movements. *Science* 206:590-592, 1979.
- Schiller, P. H., True, S. D., and Conway, J. L. Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. *J. Neurophysiol.* 44:1175-1189, 1980.
- Schlag, J. and Schlag-Rey, M. Evidence for a supplementary eye field. *J Neurophysiol* 57:179-200, 1987.
- Schlag, J., Schlag-Rey, M., and Pigarev, I. Supplementary eye field: influence of eye position on neural signals of fixation. *Exp Brain Res* 90:302-306, 1992.
- Schlag-Rey, M., Amador, N., Sanchez, H., and Schlag, J. Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature* 390:398-401, 1997.
- Schlaug, G., Knorr, U., and Seitz, R. J. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 98:523-534, 1994.

- Schmahmann, J. D. and Pandya, D. N. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 17:438-458, 1997.
- Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J. R., and Mirenovicz, J. Delayed responding and reward signals: neurons coding component processes of goal-directed behavior in primate basal ganglia and orbitofrontal cortex. In: *The association cortex. Structure and function*, edited by H. Sakata, A. Mikami and J. M. Fuster. Amsterdam: Harwood, 1997, p. 67-84.
- Selemon, L. D. and Goldman-Rakic, P. S. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 5:776-794, 1985.
- Selemon, L. D. and Goldman-Rakic, P. S. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8:4049-4068, 1988.
- Shallice, T. Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 298:199-209, 1982.
- Shallice, T. FROM NEUROPSYCHOLOGY TO MENTAL STRUCTURE. Cambridge Univ Press, 1988.
- Shallice, T. and Burgess, P. W. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 114:727-741, 1991.
- Shallice, T. and Burgess, P. W. The domain of supervisory processes and temporal organization of behavior. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1405-1412, 1996.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P. M., Frackowiak, R. S., and Dolan, R. J. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 368:633-635, 1994.
- Shidara, M., Aigner, T. G., and Richmond, B. J. Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *J Neurosci* 18:2613-2625, 1998.
- Shima, K., Aya, K., Mushiake, H., Inase, M., Aizawa, H., and Tanji, J. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65:188-202, 1991.
- Shima, K., Mushiake, H., Saito, N., & Tanji, J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93:8694-8698, 1996.
- Shima, K. and Tanji, J. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* 282:1335-1338, 1998.
- Shook, B. L., Schlag-Rey, M., and Schlag, J. Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections. *J Comp Neurol* 301:618-642, 1990.
- Shook, B. L., Schlag-Rey, M., and Schlag, J. Primate supplementary eye field. II. Comparative aspects of connections with the thalamus, corpus striatum, and related forebrain nuclei. *J Comp Neurol* 307:562-583, 1991.
- Silbersweig, D., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootoonek, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S. E., Schnorr, L., Jones, T., and Frackowiak, R. S. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176-179, 1995.
- Sirigu, A., Zalla, T., Pillon, B., Grafman, J., Agid, Y., and Dubois, B. Selective impairments in managerial knowledge following pre-frontal cortex damage. *Cortex* 31:301-316, 1995.
- Sirigu, A., Zalla, T., Pillon, B., Grafman, J., Agid, Y., and Dubois, B. Encoding of sequence and boundaries of scripts following prefrontal lesions. *Cortex* 32:297-310, 1996.
- Siwek, D. F. and Pandya, D. N. Prefrontal projections to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 312:509-524, 1991.
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., and Minoshima, S. Spatial versus object working memory: PET investigations. *J Cog Neurosc* 7:337-356, 1995.
- Smith, W. K. The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its responses to electrical excitation. *J Neurophysiol* 8:241-255, 1945.
- Stamm, J. S. Functional dissociation between the inferior and arcuate segments of dorsolateral prefrontal cortex in the monkey. *Neuropsychologia* 11:181-190, 1973.
- Stamm, J. S. and Weber-Levine, M. L. Delayed alternation impairments following selective prefrontal cortical ablations in monkeys. *Exp Neurol* 33:263-278, 1971.

- Stanton, G. B., Bruce, C. J., and Goldberg, M. E. Topography of projections to the frontal lobe from the macaque frontal eye fields. *J. Comp. Neurol.* 330:286-301, 1993.
- Stanton, G. B., Goldberg, M. E., and Bruce, C. J. Frontal Eye Fields efferents in macaque monkey: I : subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. *J Comp Neurol* 271:473-492a, 1988.
- Stephan, K. M., Fink, G. R., Passingham, R. E., Silbersweig, D., Ceballos-Baumann, A. O., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 73:373-386, 1995.
- Stern, C. E. and Passingham, R. E. The nucleus accumbens in monkeys (*Macaca fascicularis*): I. The organization of behaviour. *Behav Brain Res* 61:9-21, 1994.
- Stern, C. E. and Passingham, R. E. The nucleus accumbens in monkeys (*Macaca fascicularis*): II. Emotion and motivation. *Behav Brain Res* 75:179-193, 1996.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., and Picton, T. W. A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Ann N Y Acad Sci* 769:191-211, 1995.
- Suzuki, H. Distribution and organization of visual and auditory neurons in the monkey prefrontal cortex. *Vision Res* 25:465-469, 1985.
- Suzuki, H. and Azuma, M. Prefrontal neuronal activity during gazing at a light spot in the monkey. *Brain Res* 126:497-508, 1977.
- Suzuki, H. and Azuma, M. Topographic studies on visual neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey. *Exp Brain Res* 53:47-58, 1983.
- Suzuki, W. A. and Amaral, D. G. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 350:497-533, 1994.
- Swartz, K. B., Chen, S., and Terrace, H. S. Serial learning by rhesus monkeys: I. Acquisition and retention of multiple four-item lists. *J Exp Psychol: Animal Behav Process* 17:396-410, 1991.
- Tanji, J. Involvement of motor areas in the medial frontal cortex of primates in temporal sequencing of multiple movements. *HFSP Workshop* 2:63-70, 1996.
- Tanji, J. and Shima, K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371:413-416, 1994.
- Tanné, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., and Rouiller, E. M. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport* 7:267-272, 1995.
- Tehovnik, E. J. The dorsomedial frontal cortex: eye and forelimb fields. *Behav Brain Res* 67:147-163, 1995.
- Tehovnik, E. J. and Lee, K. The dorsomedial frontal cortex of the rhesus monkey: topographic representation of saccades evoked by electrical stimulation. *Exp. Brain Res.* 96:430-442, 1993.
- Tehovnik, E. J., Lee, K., and Schiller, P. H. Stimulation-evoked saccades from the dorsomedial frontal cortex of the rhesus monkey following lesions of the frontal eye fields and superior colliculus. *Exp Brain Res* 98:179-190, 1994.
- Teixeira-Ferreira, C., Verin, M., Pillon, B., Levy, R., Dubois, B., and Agid, Y. Spatio-temporal working memory and frontal lesions in man. *Cortex* 34:83-98, 1998.
- Thaler, D., Chen, Y. C., Nixon, P. D., Stern, C. E., and Passingham, R. E. The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Exp Brain Res* 102:445-460, 1995.
- Treichler, F. R. Effects of extensive training on object reversal by frontal monkeys. *Neuropsychologia* 11:57-65, 1973.
- Trojanowski, J. Q. and Jacobson, S. Medial pulvinar afferents to frontal eye fields in rhesus monkey demonstrated by Horseradish peroxidase. *Brain Res* 80:395-411, 1974.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., and Stuss, D. T. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 36:499-504, 1998.
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., and Haxby, J. V. A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:883-890, 1998.
- Upton, D. and Corcoran, R. The role of the right temporal lobe in card sorting: a case study. *Cortex* 31:405-409, 1995.
- Usher, M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., and Aston-Jones, G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 283:549-554, 1999.

- Uylings, H. B. and van Eden, C. G. Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog Brain Res* 85:31-62, 1990.
- Van Hoesen, G., Pandya, D. N., and Butters, N. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res* 95:25-38, 1975.
- Van Hoesen, G. W., Morecraft, R. J., and Vogt, B. A. connections of the monkey cingulate cortex. In: *Neurobiology of cingulate cortex and thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 249-284.
- Van Hoesen, G. W., Pandya, D. N., and Butters, N. Cortical afferents to the entorhinal cortex of the Rhesus monkey. *Science* 175:1471-1473, 1972.
- Van Hoesen, G. W., Vogt, B. A., Pandya, D. N., and McKenna, T. M. Compound stimulus differentiation behavior in the rhesus monkey following periaruate ablations. *Brain Res* 186:365-378, 1980.
- Van Praag, H. M. Amine hypothesis of affective disorders. In: *Handbook of psycho-pharmacology*, Anonymous N.Y. Plenum, 1978, p. 187-297.
- VanLehn, K. Problem Solving and cognitive skill acquisition. In: *Foundations of cognitive science*, edited by M. I. Posner. MIT Press, 1989, p. 527-580.
- Verfaellie, M. and Heilman, K. M. Response preparation and response inhibition after lesions of the medial frontal lobe. *Arch Neurol* 44:1265-1271, 1987.
- Verin, M., Partiot, A., Pillon, B., Malapani, C., Agid, Y., and Dubois, B. Delayed response tasks and prefrontal lesions in man--evidence for self generated patterns of behaviour with poor environmental modulation. *Neuropsychologia* 31:1379-1396, 1993.
- Vilkkki, J. and Holst, P. Deficient programming in spatial learning after frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 27:971-976, 1989.
- Vilkkki, J. and Holst, P. Speed and flexibility on word fluency tasks after focal brain lesions. *Neuropsychologia* 32:1257-1262, 1994.
- Vogt, B. A. Structural organization of cingulate cortex: areas, neurons, and somatodendritic transmitter receptors. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, edited by B. A. Vogt and M. Gabriel. Birkhäuser, 1993, p. 19-70.
- Vogt, B. A., Finch, D. M., and Olson, C. R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2:435-443, 1992.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., and Hof, P. R. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol* 359:490-506, 1995.
- Vogt, B. A., Pandya, D. N., and Rosene, D. L. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 262:256-270, 1987.
- Vogt, C. and Vogt, O. Allgemeinere ergebnisse unserer hirnforschung. *J Psychol Neurol* 25:279-462, 1919.
- Walker, A. E. A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73:59-86, 1940.
- Walker, R., Husain, M., Hodgson, T. L., Harrison, J., and Kennard, C. Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 36:1141-1159, 1998.
- Watanabe, M. Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-Go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res* 382:1-14, 1986.
- Watanabe, M. The appropriateness of behavioral responses coded in post-trial activity of primate prefrontal units. *Neurosci Lett* 101:113-117, 1989.
- Watanabe, M. Reward expectancy in primate prefrontal neurons [see comments]. *Nature* 382:629-632, 1996.
- Watanabe-Sawaguchi, K., Kubota, K., and Arikuni, T. Cytoarchitecture and intrafrontal connections of the frontal cortex of the brain of the hamadryas baboon (*Papio hamadryas*). *J Comp Neurol* 311:108-133, 1991.
- Watson, R. T., Miller, B. D., and Heilman, K. M. Nonsensory neglect. *Ann. Neurol.* 3:505-508, 1978.
- West, R. A. and Larson, C. R. Neurons of the anterior mesial cortex related to faciovocal activity in the awake monkey. *J Neurophysiol* 74:1856-1869, 1995.
- Wilkins, A. J., Shallice, T., and McCarthy, R. Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychologia* 25:359-365, 1987.
- Wilson, F. A., Scaldie, S. P., and Goldman-Rakic, P. S. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex [see comments]. *Science* 260:1955-1958, 1993.

- Wise, S. P., Murray, E. A., and Gerfen, C. R. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Critical Reviews in Neurobiology* 10:317-356, 1996.
- Wurtz, R. H., Goldberg, M. E., and Robinson, D. L. Behavioral modulation of visual responses in the monkey: stimulus selection for attention and movement. In: *Progress in psychology and physiological psychology*, Anonymous. 1980, p. 43-83.
- Wurtz, R. H. and Mohler, C. W. Enhancement of visual responses in macaque striate cortex and FEF. *J Neuro* 39:766-772, 1976.
- Yajeya, J., Quintana, J., and Fuster, J. M. Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. II. The role of behavioral significance. *Brain Res* 474:222-230, 1988.
- Yeterian, E. H. and Pandya, D. N. Corticothalamic connections of paralimbic regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 269:130-146, 1988.
- Yeterian, E. H. and Pandya, D. N. Laminar origin of striatal and thalamic projections of the prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Exp Brain Res* 99:383-398, 1994.
- Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qü, M., Dabringhaus, A., Seitz, R., and Roland, P. E. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J Anat* 187:515-537, 1995.