



Modulation noradrénergique et ajustement des processus attentionnels chez le singe

Amélie Reynaud

► To cite this version:

Amélie Reynaud. Modulation noradrénergique et ajustement des processus attentionnels chez le singe. Neurosciences. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1227 . tel-02447078

HAL Id: tel-02447078

<https://theses.hal.science/tel-02447078>

Submitted on 21 Jan 2020

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.



N°d'ordre NNT : xxx

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° accréditation
NEUROSCIENCES ET COGNITION

Spécialité de doctorat : *Neurosciences*

Soutenue publiquement le 31/10/2019, par :
Amélie Reynaud

MODULATION NORADRÉNERGIQUE ET AJUSTEMENT DES PROCESSUS ATTENTIONNELS CHEZ LE SINGE

Directrice de thèse : **Dr. Martine Meunier**
Co-Directrice de thèse : **Dr. Fadila Hadj-Bouziane**

Devant le jury composé de :

Emiliano Macaluso
Sébastien Bouret
Claire Wardak
Etienne Coutureau
Martine Meunier
Fadila Hadj-Bouziane

P.U., CRNL, Lyon
C.R., ICM, Paris
C.R., IBrain, Tours
D.R., INCIA
D.R., CRNL, Lyon
C.R., CRNL, Lyon

Président
Rapporteur
Rapporteuse
Examineur
Directrice de thèse
Co-directrice de thèse

Résumé

L'attention est une fonction au cœur de la cognition qui, à tout moment, nous permet de sélectionner les informations pertinentes à traiter, tout en ignorant les autres. Cette sélection de l'information qui s'opère à la fois dans l'espace et dans le temps résulte de l'intégration des informations sensorielles et d'un contrôle de "haut niveau" en fonction de nos buts. Cette fonction dépend d'un réseau cérébral incluant le système fronto-pariétal et est sous l'influence de différents neuromodulateurs, en particulier la noradrénaline, dont l'action reste encore mal connue.

Mon travail de thèse consistait à comprendre le rôle de la noradrénaline sur les processus attentionnels. Mes objectifs étaient d'une part de vérifier notre hypothèse selon laquelle la noradrénaline modulerait les différentes facettes de l'attention (attention spatiale et attention soutenue) et d'autre part d'élucider les mécanismes d'action par lesquelles la noradrénaline exercerait ces effets. Pour répondre à ces questions, nous avons testé l'impact d'une augmentation de la transmission noradrénergique (administration intramusculaire d'atomoxétine) chez le singe, dans des tâches comportementales nécessitant une sélection de l'information visuelle soit dans l'espace (tâche d'attention avec indice et exploration spontanée d'images) soit au cours du temps (tâche de discrimination go/nogo). Nos résultats démontrent que l'atomoxétine facilite les processus attentionnels à la fois dans l'espace et au cours du temps. Dans l'espace, l'atomoxétine module l'orientation de l'attention visuo-spatiale en fonction du contexte, en ajustant le taux d'accumulation sensorielle ou l'impact de la saillance des images sur l'orientation de l'attention. Au cours du temps, l'atomoxétine ajuste la relation entre la sensibilité à discriminer la cible parmi des distracteurs et le biais de réponse des animaux.

En résumé, mes résultats démontrent que la noradrénaline influence les deux facettes, spatiale et temporelle de l'attention et suggèrent une action via un ajustement des processus de traitement de l'information sensorielle et un ajustement du contrôle de l'attention au contexte.

Mots-clés : Noradrénaline, attention, singe, atomoxétine, modèle LATER, carte de saillance, théorie de détection du signal

Abstract

Attention is a function at the heart of cognition that, at any given moment, enables us to select some information for further processing, while setting aside others. This selection of information that operates both in space and time, results from the integration of sensory information and higher-level control according to our goals. This function depends on a cerebral network including the fronto-parietal system. It is also under the influence of different neuromodulators, in particular norepinephrine, the action of which is still poorly understood.

The aim of my PhD work was to understand the role of norepinephrine on attentional processes. My objectives were, on the one hand, to test our hypothesis that norepinephrine is capable of acting on the different facets of attention (spatial attention and sustained attention) and, on the other hand, to elucidate the mechanisms of action by which norepinephrine exerts its action. To answer these questions, we tested the impact of an increase in noradrenergic transmission (intramuscular administration of atomoxetine) in monkeys, using behavioral tasks requiring a selection of visual information in space (attention cued task and spontaneous image exploration) or over time (go/nogo discrimination task). Our results demonstrate that atomoxetine facilitates attentional processes both in space and over time. In space, atomoxetine modulates the orientation of visuospatial attention according to the context, adjusting the rate of sensory accumulation or the impact of image saliency on attention orientation. Over time, atomoxetine adjusts the relationship between the sensitivity to discriminate a target among distractors and the animal's response bias.

In summary, my results demonstrate that norepinephrine influences both the spatial and temporal facets of attention and suggests an action through an adjustment of sensory information processing and an adjustment of attention control to the context.

Keywords: Norepinephrine, attention, monkey, atomoxetine, LATER model, saliency map, signal detection theory.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury, Claire Wardak, Sébastien Bouret, Etienne Coutureau et Emiliano Macaluso pour avoir accepté de lire ce manuscrit et d'évaluer mon travail de thèse.

Martine et Fadila, comment vous remercier en seulement quelques lignes...

Fadila, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné la chance de réaliser cette thèse sous ta supervision. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la recherche, merci de m'avoir appris comment faire un travail de recherche de qualité que ce soit dans l'analyse des données (en vérifiant et revérifiant encore et toujours les données!) ou dans le travail d'interprétation. Tout particulièrement pendant cette période de rédaction, tu as su m'orienter et me guider dans mes réflexions, en me poussant à "prendre de la hauteur", sans jamais m'imposer tes propres idées, et toujours avec bienveillance. Je te remercie tout particulièrement d'avoir pris le temps de me conseiller, de répondre à mes questions, au niveau professionnel comme au niveau personnel (en particulier depuis que je suis devenue maman) même quand le temps te manquait.

Martine je tiens à te remercier de m'avoir accepté dans ton équipe et de la confiance et du soutien que tu m'as porté dès mon arrivée dans le laboratoire. Merci de m'avoir appris l'importance du bien-être animal dans la recherche et de m'avoir transmis ton amour pour les singes. Ta porte a toujours été ouverte pour qu'on discute de science ou d'autre chose, tu as toujours été là pour me conseiller, merci de m'avoir toujours accueillie avec le sourire dans ton bureau.

Je tiens également à te remercier, Elisa, pour m'avoir intégrée dans l'équipe avec simplicité et comme si l'on se connaissait déjà. Merci d'avoir permis, grâce à ta bonne humeur, que l'une de mes premières expériences dans la recherche soit si plaisante.

Un grand merci aux secrétaires pour leur aide, notamment lorsqu'il fallait faire les vacances, ainsi qu'à Fred, Roméo et Éric sans qui la mise en place des expériences serait impossible. Elvio, merci

beaucoup pour tous tes conseils précieux sur les GLM et sur R. Bien sûr merci à Gislène qui s'occupe à merveille des animaux, merci de m'avoir appris comment prendre soin d'eux.

Un grand merci à tous ceux qui ont été à mes côtés pendant ce long parcours et qui m'ont permis de décompresser grâce aux pauses repas et aux soirées très animées : Laura, Alexis, Audrey (la grande!), Leslie, Éric, Salam, Silvia, Lisa, Judith, Camille ... ; et bien sûr merci à ceux qui ont partagé le bureau "fromage" avec moi, merci pour ces petits moments de "craquage" à partir de 16h : Samy, Simon, Audrey (la petite!), François, Bertrand.

Plus généralement je souhaiterais remercier chaleureusement toutes les personnes qui font ou ont fait partie de l'équipe Impact et qui ont contribué à créer une bonne ambiance de travail.

Et bien sûr je tiens particulièrement à te remercier, Carole. Tu as été là dès le début et tu es toujours là pour me soutenir, me conseiller, me remotiver ou simplement discuter quand j'en ai besoin. Merci de m'avoir laissé une place dans ton travail de recherche (même si au début ce n'était pas gagné!). Merci d'avoir partagé tes connaissances et tes scripts R (sans toi je serais encore sur Excel!). Et bien sûr merci pour toutes ces conversations très stimulantes sur la noradrénaline. Je me souviendrais toujours de ces deux jours passés chez toi à essayer de comprendre la LOR, et on a réussi, c'est publié! Ca a toujours été un plaisir de travailler avec toi et j'espère que l'occasion se représentera. En plus de tout ce que tu m'as apporté au niveau professionnel, tu es vraiment devenue une amie très importante pour moi. Merci pour tout.

Merci à tous mes amis et ma famille, en particulier mes parents et ma grand-mère, qui m'ont toujours soutenue sans vraiment comprendre ce que je faisais. Et enfin un énorme merci à toi, Romain, de partager ma vie, et à ma petite crevette, Eléna; vous avez toujours su me faire relativiser et me faire oublier tout mon stress avec un simple sourire.

Et enfin je n'oublie pas de remercier mes petits loulou, sans qui cette thèse n'existerait pas: Lilou, Ciotat, Cassis, Ceyreste, Célia, Ruffio, Cannelle, Guyane, Ghana, Gus et Gélatine.

Liste des abréviations

ACC	Cortex cingulaire antérieur
Ach	Acétylcholine
ATX	Atomoxétine
CPT	Tâche de performance continue
DA	Dopamine
FEF	Champs oculaires frontaux
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LC	Locus coeruleus
LGN	Noyaux géniculé latéral
LIP	Aire intrapariétale latérale
NA (ou NE)	Noradrénaline (ou norépinephrine)
OFC	Cortex orbito-frontal
PFC	Cortex préfrontal
RT	Temps de réaction
SC	Colliculus supérieur
SDT	Théorie de la détection du signal
SNR	Ratio signal sur bruit
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TEP	Tomographie par émission de positron
TPJ	Jonction temporo-pariétale
TRN	Noyau réticulé thalamique

Table des matières

Synopsis	12
-----------------------	-----------

Chapitre 1 : Le système attentionnel	14
---	-----------

1. Un système complexe et multifacette.....	14
2. L'orientation de l'attention dans l'espace.....	15
2.1. Les différents types d'orientation spatiale	15
2.2. Mesure expérimentale de l'attention spatiale	17
3. Maintien de l'attention dans le temps	20
3.1. L'attention soutenue.....	20
3.2. Mesure expérimentale de l'attention soutenue	21
4. Les substrats neuronaux de l'attention	24
4.1. Le réseau fronto-pariétal.....	24
4.2. Implication des aires sous-corticales.....	30
4.3. Mécanismes d'action de l'attention	35
1.1.1. Modifications locales et compétition biaisée	
1.1.2. Représentation neuronale d'une carte de priorité	
1.1.3. Communication entre les différentes aires cérébrales	

Chapitre 2 : Noradrénaline et attention	42
--	-----------

1. Caractéristique du système noradrénergique	42
1.1. Le locus coeruleus	43
1.2. Efférences et Afférences du LC	45
1.3. Les récepteurs noradrénergiques.....	47

1.4. Les transporteurs noradrénergiques.....	50
2. Mécanismes d'action du système noradrénergique	51
2.1. Noradrénaline et transition entre les différents états d'éveil	51
2.2. Modification des réseaux neuronaux.....	54
2.3. Modulation indirecte de l'activité neuronale.....	61
3. Rôle de la noradrénaline sur les fonctions cognitives et modèles théoriques	63
3.1. Modèles théoriques	63
3.2. Lien entre noradrénaline et attention	69
Chapitre 3 : Questions posées	74
Chapitre 4 : Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'attention spatiale.....	83
Etude1: Atomoxetine improves attentional orientation in a predictive context <u>Amélie J. Reynaud*</u>, Mathilda Froesel *, Carole Guedj, Sameh Ben Hadj Hassen, Justine Cléry, Martine Meunier, Suliann Ben Hamed#, Fadila Hadj-Bouziane# Publiée dans la revue <i>Neuropharmacology</i>	
Chapitre 5 : Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'exploration spontanée	95
Etude 2: Atomoxetine modulates attentional orienting during image exploration <u>Amélie J. Reynaud</u>, Elvio Blini, Eric Koun, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane	
Chapitre 6 : Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'attention soutenue	122
Etude 3: Atomoxetine modulates the relationship between perceptual abilities and response bias Carole Guedj, <u>Amélie J. Reynaud</u>, Elisabetta Monfardini, Romeo Salemme, Alessandro Farnè, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane Publiée dans la revue <i>Psychopharmacology</i>	
Chapitre 7 : Modulation noradrénergique des réseaux de repos.....	136
Etude 4: Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest. Carole Guedj, Elisabetta Monfardini, <u>Amélie J. Reynaud</u>, Alessandro Farnè, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane Publiée dans la revue <i>Cerebral Cortex</i>	

Chapitre 8 : Discussion générale 147

Quelles facettes de l'attention sont influencées par la noradrénaline ?

Rappels des résultats principaux

L'atomoxétine améliore la sélection de l'information dans l'espace et dans le temps

L'effet de l'atomoxétine dépend du contexte

Noradrénaline et attention, effort ou motivation ?

Par quels mécanismes la noradrénaline modifie les différentes facettes de l'attention ?

Rappels des résultats

Noradrénaline et modulation du traitement de l'information sensorielle

Noradrénaline et modulation du contrôle de l'attention

Perspectives

Conclusion

Publications annexes 169

1. Étude d'un autre modulateur du comportement : la présence sociale 169

Annexe 1a: Social modulation of cognition: Lessons from rhesus macaques relevant to education.

Monfardini E, Reynaud AJ, Prado J, Meunier M

Publiée dans la revue *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*

Annexe 1b: Social Facilitation of Cognition in Rhesus Monkeys: Audience Vs. Coaction.

Reynaud AJ, Guedj C, Hadj-Bouziane F, Meunier M, Monfardini E

Publiée dans la revue *Frontiers in Behavioral Neuroscience*

2. La facilitation sociale et l'attention dans le temps 191

Bibliographie 194

Synopsis

Avant de débiter mon travail de thèse au sein de l'équipe impact sous la direction de Martine Meunier et Fadila Hadj-Bouziane, j'ai d'abord réalisé un stage de master 2 (pendant 6 mois) dans cette même équipe sous la direction de Martine Meunier et Elisabetta Monfardini. Le but de ce stage était de comparer l'effet d'une augmentation de la transmission noradrénergique avec l'effet de la simple présence d'un congénère chez le singe sur des tâches d'apprentissage et d'attention soutenue. Suite à ce stage, j'ai continué mes travaux de recherche à la fois sur la noradrénaline et sur le contexte social dans l'équipe Impact en tant qu'ingénieure d'étude (pendant 2 ans, sous la direction de Martine Meunier et Fadila Hadj-Bouziane). Au cours de ces 2 ans, j'ai donc réalisé et participé à différentes études comportementales chez le singe et chez l'Homme, (travail que je décris dans la partie annexe de ce manuscrit). Afin de valoriser mon travail de recherche, j'ai débuté mon travail de thèse en 2016 dont le but est de déterminer le rôle de la noradrénaline dans les différentes facettes de l'attention.

Dans le premier chapitre de l'introduction, je définis l'attention comme étant la sélection de l'information pertinente à traiter pour ensuite décrire ses différentes facettes (attention spatiale et temporelle) et ses substrats neuronaux. A travers ce chapitre, je montre que l'intégration de deux types d'informations est essentielle aux processus attentionnels : les informations sensorielles, faisant référence à la saillance extrinsèque, et les informations de plus haut-niveau, faisant référence à la saillance intrinsèque dépendante de nos buts, nos préférences ...

Le deuxième chapitre de ce manuscrit est dédié à la description du système noradrénergique. L'objectif de ce chapitre est de mettre en évidence les mécanismes d'action possibles de la noradrénaline qui pourraient entrer en jeu dans la modulation des différents processus attentionnels. Sur la base des nombreuses études réalisées chez l'Homme et l'animal, je montre que la noradrénaline peut potentiellement impacter

différentes structures impliquées dans l'attention en modulant leur communication et l'excitabilité des neurones.

Ainsi, comme je le décris dans le chapitre 3, l'objectif de mon travail de thèse est de répondre à deux questions principales : (1) quelles facettes de l'attention sont influencées par la noradrénaline ? et (2) par quels mécanismes la noradrénaline modifie-t-elle les différentes facettes de l'attention ? Pour cela j'ai testé l'impact d'un agent pharmacologique augmentant la transmission noradrénergique chez le singe dans des tâches comportementales nécessitant la sélection de l'information dans l'espace (chapitres 4 et 5) ou le temps (chapitre 6). En parallèle de mon travail axé sur l'impact de la noradrénaline sur le comportement dans les différentes facettes de l'attention, j'ai collaboré à une étude en IRM fonctionnelle, visant à étudier l'effet de la noradrénaline sur la connectivité fonctionnelle du cerveau au repos (chapitre 7). Les résultats de l'ensemble de ces travaux sont synthétisés et intégrés dans le chapitre 8, dans lequel je propose un modèle des mécanismes d'action de la NA aboutissant à un ajustement des processus attentionnels.

Dans la partie annexe de mon travail de thèse, je présente les travaux que j'ai réalisés sur l'impact de la présence d'un congénère sur le comportement (pendant mon stage de master 2 puis en tant qu'ingénieur d'étude au sein de l'équipe impact). Des études en psychologie sociale ont démontré que la simple présence d'autrui peut drastiquement modifier nos performances : c'est ce que l'on appelle la Facilitation Sociale. Les résultats de mes travaux confirment que la simple présence d'un congénère est capable de modifier les performances dans différentes tâches cognitives à la fois chez l'Homme et le singe (Annexe 1). Afin d'évaluer si le contexte social est capable de mimer l'effet obtenu grâce à une modulation pharmacologique de la transmission noradrénergique, nous avons, dans une dernière étude, testé l'impact de la présence sociale dans une tâche d'attention temporelle (Annexe 2).

Chapitre 1

Le système attentionnel

1. Un système complexe et multifacette

L'attention est une fonction complexe et multifacette, il est donc essentiel de définir précisément le "type" d'attention dont nous allons parler. Pour cela, revenons sur l'une des premières définitions de l'attention proposée par William James en 1890. Il définit l'attention comme "la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles [...] Elle implique le retrait de certains objets afin de traiter plus efficacement les autres" (James 1890). Dès cette époque, il note que l'attention implique un **processus de sélection de l'information**. Deux théories ont alors été proposées pour expliquer les processus attentionnels, la plus largement répandue étant celle proposée par Broadbent (Broadbent 1958), qui considère que le cerveau a **une capacité de traitement limitée**. En effet, étant en permanence entourés d'une multitude d'informations, nous voyons bien plus d'informations que nous ne pouvons en traiter consciemment. L'attention permettrait donc de faire face à la capacité de traitement limitée de notre cerveau. Une théorie alternative (Allport 1987 ; Neumann 1987) propose quant à elle que ce sont nos capacités d'action qui sont limitées : par exemple, nous ne pouvons manipuler qu'un ou deux objets simultanément, ce qui imposerait donc une sélection de l'information perçue afin de pouvoir la traiter correctement. En effet, pour les partisans de cette théorie, la perception seule ne nous sert à rien, notre but est de pouvoir interagir avec le monde par l'intermédiaire de nos actions. **Quelle que soit la façon de justifier les processus attentionnels, tous s'accordent à dire que ces processus sont essentiels pour percevoir correctement notre environnement et donc s'adapter à de potentiels changements.**

L'attention n'est pas un processus unique ; c'est pourquoi on parle de système attentionnel. En effet, il permet la sélection de l'information à traiter, mais également le

maintien dans le temps des ressources nécessaires pour traiter ces informations. **L'attention opère dans l'espace et le temps.** Posner et Petersen en 1990 puis en 2012 ont proposé un modèle, décrivant trois aspects de l'attention spatiale : (1) **l'orientation**, qui permet de sélectionner une zone de l'espace à traiter, (2) **l'alerte**, qui permet de maintenir une sensibilité élevée aux stimuli de l'environnement et (3) **le contrôle exécutif**, qui permet de sélectionner l'information pertinente lorsque plusieurs stimuli sont présentés simultanément. Ces différents aspects de l'attention spatiale interviennent tous dans la sélection de l'information à traiter, on parle donc d'attention sélective. La facette temporelle de l'attention permet le maintien de ces processus de sélection sur de longues périodes de temps, on parle alors d'**attention soutenue** (ou vigilance). On distingue également un autre aspect de l'attention dans le temps : l'éveil. L'éveil ("arousal" en anglais) peut être défini comme "un continuum de sensibilité face aux stimulations environnementales" (Berridge 2008), autrement dit l'éveil est l'ensemble des différents états du cycle veille-sommeil (Posner 1975). Mon travail de thèse a consisté à explorer le rôle de la noradrénaline dans l'attention spatiale et temporelle.

2. L'orientation de l'attention dans l'espace

Lorsque nous explorons notre environnement, notre cerveau est envahi par une multitude d'informations sensorielles. L'orientation de l'attention est donc une fonction essentielle nous permettant de **traiter sélectivement l'information de zones spatiales potentiellement importantes en fonction du contexte.**

2.1. Les différents types d'orientation spatiale de l'attention

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons essentiellement à **l'attention explicite** ("overt attention" en anglais), c'est-à-dire l'attention couplée aux mouvements des yeux. En effet, lorsqu'un objet attire notre attention, notre regard va alors être redirigé vers cet objet. L'attention peut également être dirigée vers un objet sans mouvement des yeux, c'est l'attention implicite ("covert attention" en anglais). Les réseaux neuronaux

impliqués dans les mouvements oculaires et l'attention visuelle coïncide largement à la fois chez l'homme et chez le singe (voir *Chapitre 1 §4*, Figure 3)

Dès 1977, Schneider décrit deux types de traitement de l'information : automatique et contrôlé (Schneider and Shiffrin 1977). Il décrit les traitements automatiques comme étant rapides et n'impliquant pas un contrôle actif du traitement de l'information contrairement aux traitements contrôlés qui sont plus lents et dépendent de nos buts. Les travaux réalisés par Posner vont ensuite permettre d'étendre ce concept à l'attention (Posner 1980) et de décrire deux types d'orientation de l'attention : l'orientation exogène et l'orientation endogène. **L'orientation exogène** de l'attention correspond à un processus **automatique** et **involontaire** qui oriente notre attention en fonction des caractéristiques de notre environnement. En effet, notre attention peut être capturée par des stimuli saillants, de par leurs caractéristiques physiques (couleur, forme...) ou de par leur apparition soudaine et inattendue dans l'environnement, c'est ce que l'on appelle la **saillance extrinsèque**. Ce type d'attention est donc guidé par les stimuli de l'environnement ("stimulus-directed" en anglais). Par exemple, pendant la lecture de ce manuscrit, si une fenêtre internet s'ouvre subitement, votre attention va alors être capturée par cet élément saillant. À l'inverse, ce qui vous permet de lire ce manuscrit correctement et donc de diriger votre attention d'un mot à l'autre, c'est l'orientation endogène de l'attention. **L'orientation endogène** de l'attention correspond à un processus **contrôlé** et **volontaire** qui est guidé par une autre forme de saillance, la **saillance intrinsèque**, qui correspond à la valeur qu'une personne donne à un stimulus en fonction de son état interne (envie, préférence, but...). Ce type d'attention est donc guidé par nos buts ("goal-directed" en anglais) et est étroitement lié au contexte dans lequel on se trouve. Ces deux types d'informations, extrinsèque et intrinsèque, sont donc complémentaires et vont être intégrées afin de guider nos comportements (Egeth and Yantis 1997).

Il est important de souligner que l'orientation de l'attention est un processus dynamique. L'environnement dans lequel nous évoluons n'est pas stable, c'est pourquoi l'interaction entre ces deux systèmes permet l'adaptation aux différents changements de notre environnement. Et parfois, il est nécessaire de réorienter notre attention, c'est-à-dire de désengager notre attention d'un point de l'espace afin de réorienter notre attention vers un autre stimulus plus saillant (de manière extrinsèque ou intrinsèque).

2.2. Mesure expérimentale de l'attention spatiale

Au niveau expérimental, plusieurs tâches ont été utilisées afin d'étudier l'attention spatiale, c'est-à-dire la capacité à sélectionner une cible parmi des distracteurs. Typiquement dans ces tâches, on mesure le temps de réaction des sujets, c'est-à-dire le temps nécessaire pour initier une réponse comportementale. Par exemple, dans des tâches de recherche visuelle (Treisman and Gelade 1980), il est demandé au sujet de chercher une cible parmi des distracteurs et on mesure alors le temps nécessaire au sujet pour trouver la cible. Il est possible de manipuler la difficulté de la tâche en modifiant le nombre de distracteurs et la ressemblance entre la cible et les distracteurs. Un autre type de tâche, très couramment utilisée, est la **tâche d'attention avec indice** (Posner et al. 1980) (Figure 1). Dans cette tâche, le temps de réaction nécessaire pour détecter l'apparition d'une cible est mesuré. Dans ses travaux, Posner introduit la notion d'indice permettant de manipuler l'orientation de l'attention vers l'endroit de l'espace indicé. La cible peut donc être précédée de différents types d'indices qui informent ou non sur la position ou le moment d'apparition de la cible. L'indice peut être valide, c'est-à-dire qu'il prédit correctement la future position de la cible, ou invalide, c'est-à-dire qu'il prédit une autre position que la cible, typiquement dans le champ visuel opposé, ou encore neutre, dans ce cas l'indice n'apporte pas d'information spatiale sur la cible mais indique uniquement sa présentation imminente (information temporelle). En général, un indice valide va donc permettre au sujet de détecter plus rapidement l'apparition de la cible, étant donné que l'indice aura permis d'orienter l'attention du sujet vers la position de la cible. Les indices peuvent être présentés en périphérie ou au centre. Lorsque l'indice est périphérique, il est présenté à l'endroit de la future position de la cible, il va donc entraîner une orientation automatique et exogène de l'attention. A l'inverse, un indice central est un symbole qui apporte des informations sur la cible, il va donc entraîner une orientation volontaire et endogène de l'attention (Posner 1980; Chica et al. 2014). Il est important de noter que la distinction entre indice périphérique et central n'est pas tranchée : en effet, il a été montré qu'un indice symbolique central, tel qu'une flèche, provoque également une orientation exogène du fait de notre pratique étendue avec ce type de symbole (Ristic et al. 2002; Gibson et al. 2009; Marotta et al. 2011; Chica et al. 2014). Cette tâche permet de mesurer les trois processus de l'attention spatiale, décrits par Posner et Petersen (Posner and Petersen 1990; Fan et al. 2002), en

comparant les temps de réaction dans les différentes conditions de la tâche (Figure 1). On estime l'effet d'alerte en comparant les essais avec indice temporel (indice neutre) et sans indice temporel. L'effet d'orientation est quant à lui estimé en comparant les essais avec indice spatial valide et invalide. Un dernier processus de l'attention spatiale décrit par Posner et Petersen est le contrôle exécutif c'est-à-dire la capacité à sélectionner le stimulus pertinent parmi des distracteurs. Afin de mesurer cet aspect de l'attention, on fait varier le niveau d'interférence entre la cible et les distracteurs : les distracteurs peuvent être congruents, c'est-à-dire indiquer la même information que la cible, ou incongruents, c'est-à-dire indiquer une information contraire. Des processus de réorientation entrent en jeu dans cette tâche, par exemple lors de la présentation d'indice invalide : le sujet doit désengager son attention de la position indiquée et réorienter son attention lors de la présentation de la cible.

Carte de saillance

Afin de déterminer le poids de l'orientation exogène dans le comportement, le concept de carte de saillance a été proposé par Koch et Ullman en 1985. Ils proposent que les différentes caractéristiques physiques de l'environnement (couleur, orientation, direction du mouvement ...) soient traitées parallèlement de manière précoce pour ensuite être intégrées en une seule carte représentant les points saillants de l'environnement, c'est-à-dire les points les plus susceptibles d'attirer l'attention. En 1998, Itti et ses collaborateurs mettent pour la première fois en application ce concept de carte de saillance en développant un modèle mathématique permettant d'estimer la saillance d'un stimulus. Depuis, de nombreux autres modèles ont été proposés afin d'estimer la saillance extrinsèque d'un stimulus (Borji et al. 2013). Quelle que soit la méthode de calcul, tous ces modèles utilisent 3 à 4 caractéristiques physiques du stimulus : la couleur, l'intensité, l'orientation (et le mouvement pour les stimuli dynamiques). Il a été montré que **les modèles de saillance permettent de prédire les mouvements oculaires et donc l'orientation de l'attention** (par exemple: Parkhurst et al. 2002; Itti and Baldi 2005; Bruce and Tsotsos 2006). Il est important de noter que ces modèles de saillance prédisent uniquement l'orientation guidée par les caractéristiques physiques des stimuli, autrement

dit l'orientation exogène. Cependant, l'orientation endogène entre également en jeu lors de la sélection de l'information à traiter. Il a été montré, par exemple, que le type de tâche que le sujet doit effectuer influence les performances de ces modèles de saillance à prédire les mouvements des yeux (Koehler et al. 2014). La notion de **carte de priorité** intègre les notions de saillance extrinsèque et intrinsèque (Mo et al. 2018; Bisley and Mirpour 2019a), cependant au niveau expérimental il est difficile de calculer la saillance intrinsèque d'un stimulus étant donné qu'elle dépend du sujet lui-même.

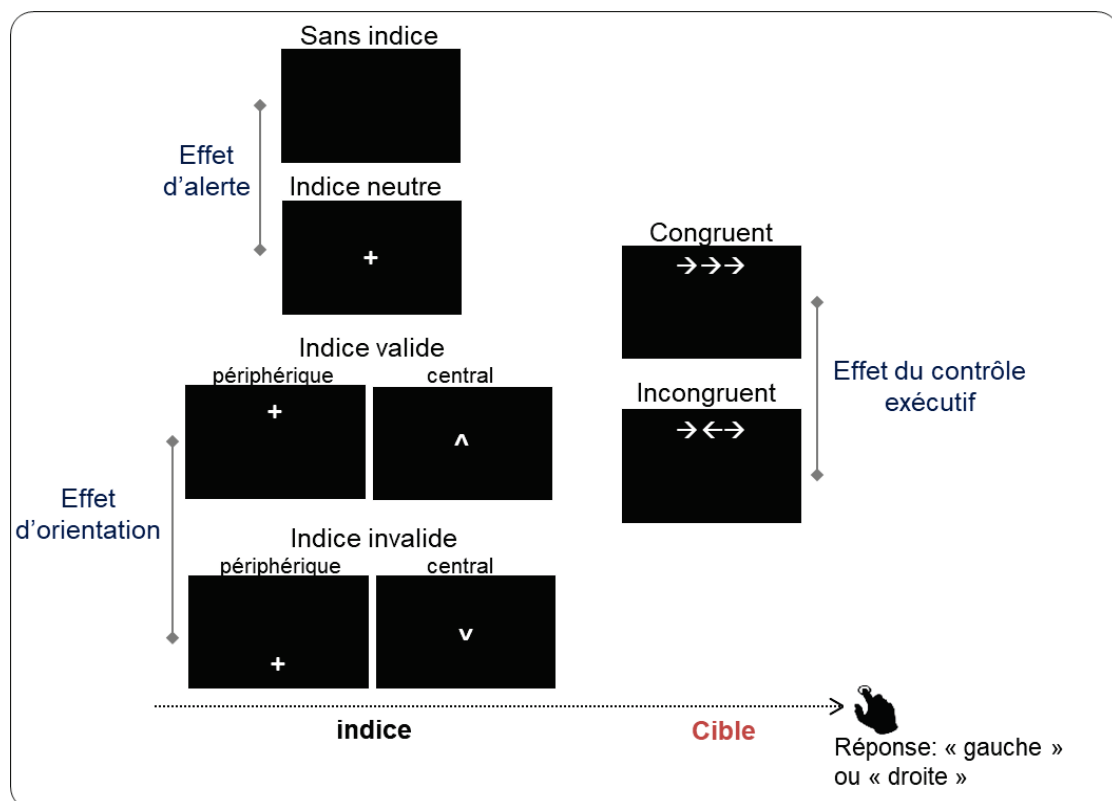


Figure 1. Tâche d'attention avec indice. Dans cette tâche, le sujet doit déterminer le sens (droite ou gauche) de la flèche présentée au centre (cible). Cette cible est présentée parmi des distracteurs qui peuvent être congruents ou incongruents, afin de mesurer le contrôle exécutif. La présentation de la cible peut être précédée par un indice qui informe ou non sur la position (indice valide ou invalide) ou le moment d'apparition (indice neutre) de la cible. Ces indices peuvent être présentés en périphérie, afin d'orienter l'attention de façon exogène, ou au centre, afin d'orienter l'attention de façon endogène. Le temps de réaction des sujets est mesuré dans les différentes conditions afin de déterminer l'efficacité des différents aspects de l'attention spatiale, c'est-à-dire alerte, orientation et contrôle exécutif.

3. Maintien de l'attention dans le temps

3.1. L'attention soutenue

De la même manière qu'il existe une limite dans la quantité d'informations que nous pouvons traiter simultanément dans l'espace, il existe une limite dans la durée de la sélection de l'information dans le temps. En d'autres termes, rester focalisé sur certaines informations de notre environnement sans être distrait par d'autres stimuli requiert le maintien de l'attention dans le temps, c'est ce que l'on appelle l'attention soutenue (ou vigilance).

Historiquement, le concept d'attention soutenue a été mis en évidence en observant les performances des opérateurs radar pendant la Seconde Guerre mondiale. En effet Mackworth, dès 1948, observe que leur performance à détecter l'apparition d'ennemis sur les radars diminue au cours du temps. Ce qui l'amène à développer l'un des premiers tests d'attention soutenue : le test de l'horloge. Dans cette tâche, les sujets doivent détecter les doubles sauts effectués par la trotteuse d'une horloge qui interviennent rarement et de manière imprévisible et ce, pendant deux heures. Il montre que les performances des sujets à détecter ce stimulus fluctuent au cours du temps, ce qu'il interprète comme une diminution de la vigilance, autrement dit de l'attention soutenue. L'attention soutenue est donc définie comme la **capacité à détecter et à répondre à des stimuli rares et imprévisibles sur de longues périodes de temps**. Plus tard, la notion d'inhibition de réponse vient s'ajouter à la définition de l'attention soutenue (Barkley 1997; Robertson et al. 1997). L'attention soutenue ne permet pas seulement de détecter l'apparition de stimuli rares, mais également d'inhiber la réponse à des stimuli non-pertinents. De la même manière que pour l'attention spatiale (orientation exogène vs. endogène, voir *Chapitre 1 §2.1*), l'attention soutenue est un processus de sélection de l'information et nécessite donc l'intégration de traitement sensoriels et de plus haut niveau (contexte, but, ...)(Egeth and Yantis 1997; Sarter et al. 2001).

À noter que comme l'attention spatiale, le maintien de l'attention n'est pas figé dans le temps, elle est modulée par le contexte. En effet, nous pouvons nous adapter à un changement de règle, par exemple un changement de cible. Ce qui va alors nécessiter une

certaine "flexibilité cognitive" afin de réorienter notre attention vers la nouvelle cible et inhiber notre réponse vers l'ancienne cible. Afin d'étudier spécifiquement la flexibilité cognitive, les tâches de shift attentionnelle ("attentional set-shifting task" en anglais) ont été développées (Tait et al. 2014). Dans ces tâches, le sujet apprend une première association stimulus-réponse puis la règle change et la réponse correcte correspondra donc à un autre stimulus. Il est alors possible de mesurer le temps nécessaire afin d'apprendre cette nouvelle règle.

3.2. Mesure expérimentale de l'attention soutenue

Plusieurs tâches ont été développées afin de mesurer la capacité à maintenir un niveau d'attention élevé au cours du temps, autrement dit à mesurer les performances attentionnelles au cours du temps. Dans ces tâches et comme pour les tâches mesurant l'attention spatiale, les sujets doivent détecter l'apparition d'une cible et ignorer les stimuli distracteurs. Cependant, contrairement aux tâches mesurant l'attention spatiale où cible et distracteurs sont présentés de manière concomitantes, dans les tâches mesurant l'attention soutenue, ces stimuli sont présentés de manière successive au cours de plusieurs minutes ou heures, afin d'intégrer l'aspect temporel. Ainsi, dans ce type de tâche, la cible n'est pas présentée à chaque essai et il est donc possible de faire varier la fréquence d'apparition de la cible. Typiquement, on mesure les performances des sujets, c'est-à-dire leur capacité à détecter la cible parmi les distracteurs.

L'une des tâches les plus couramment utilisées pour étudier l'attention soutenue est le **test de performance continue** ("continuous performance task", CPT, Rosvold et al. 1956). Différentes variantes de cette tâche ont été développées, dans lesquelles les cibles sont plus ou moins complexes à détecter (Cornblatt et al. 1989; Robertson et al. 1997; Adler et al. 2001; Riccio et al. 2002; Bellani and Brambilla 2008; Shalev et al. 2011). Par exemple le "X-CPT", dans lequel des lettres sont présentées successivement sur un écran, le sujet doit répondre lors de l'apparition de la lettre cible (réponse "go"), par exemple le X, et ignorer les autres lettres (réponse "nogo") (Figure 2). Une autre variante plus complexe de cette tâche est le "AX-CPT", dans cette tâche il est demandé au sujet de détecter l'apparition de la cible X seulement lorsqu'elle est précédée de la lettre A. Afin de mesurer les

performances des sujets, on différencie 4 types de réponses possibles : (1) réponse lors de l'apparition de la cible ("hit" ou go correct) ; (2) pas de réponse lors de l'apparition d'un distracteur ("correct rejection", CR ou nogo correct) ; (3) réponse lors de l'apparition d'un distracteur ("false alarm", FA ou go incorrect) ; (4) pas de réponse lors de l'apparition de la cible ("miss" ou nogo incorrect).

Théorie de la détection du signal

Dans ce type de tâche, à partir de la mesure du nombre de réponses correctes et incorrectes (go et nogo), le recours à la **théorie de la détection du signal** (SDT, Figure 2) permet de décrire le comportement des sujets (Green and Swets 1966; Stanislaw and Todorov 1999; Wickens 2001). Cette théorie peut être appliquée à toute tâche qui requiert une discrimination entre deux stimuli. La SDT permet de déterminer deux paramètres : (1) la **sensibilité** (d' - équation 1) et (2) le **biais de réponse** (c - équation 2). La sensibilité permet d'estimer la capacité du sujet à discriminer une cible (le signal) parmi des distracteurs (le bruit). Ce paramètre permettrait donc d'estimer l'efficacité des traitements sensoriels. Comme nous l'avons décrit précédemment dans une tâche de CPT, on distingue deux comportements : la réponse (go) et l'inhibition de réponse (nogo). Le comportement des sujets peut donc être biaisé vers l'une ou l'autre de ces réponses, par exemple un sujet très impulsif aura tendance à être biaisé en faveur des réponses go. Le biais de réponse permet donc de déterminer la stratégie qu'adopte le sujet pour prendre sa décision. En fonction du contexte de la tâche (par exemple la fréquence d'apparition de la cible) ou de notre capacité à discriminer les cibles, il sera donc plus avantageux d'adapter l'une ou l'autre de ces stratégies. Le biais de réponse fait donc référence à des processus de plus haut niveau comme la prise en compte du contexte de la tâche ou de nos connaissances.

$$d' = \Phi^{-1}p(Hit) - \Phi^{-1}p(FA) \quad ; \quad \mathbf{1}$$

$$c = -\frac{\Phi^{-1}p(Hit) + \Phi^{-1}p(FA)}{2} \quad ; \quad \mathbf{2}$$

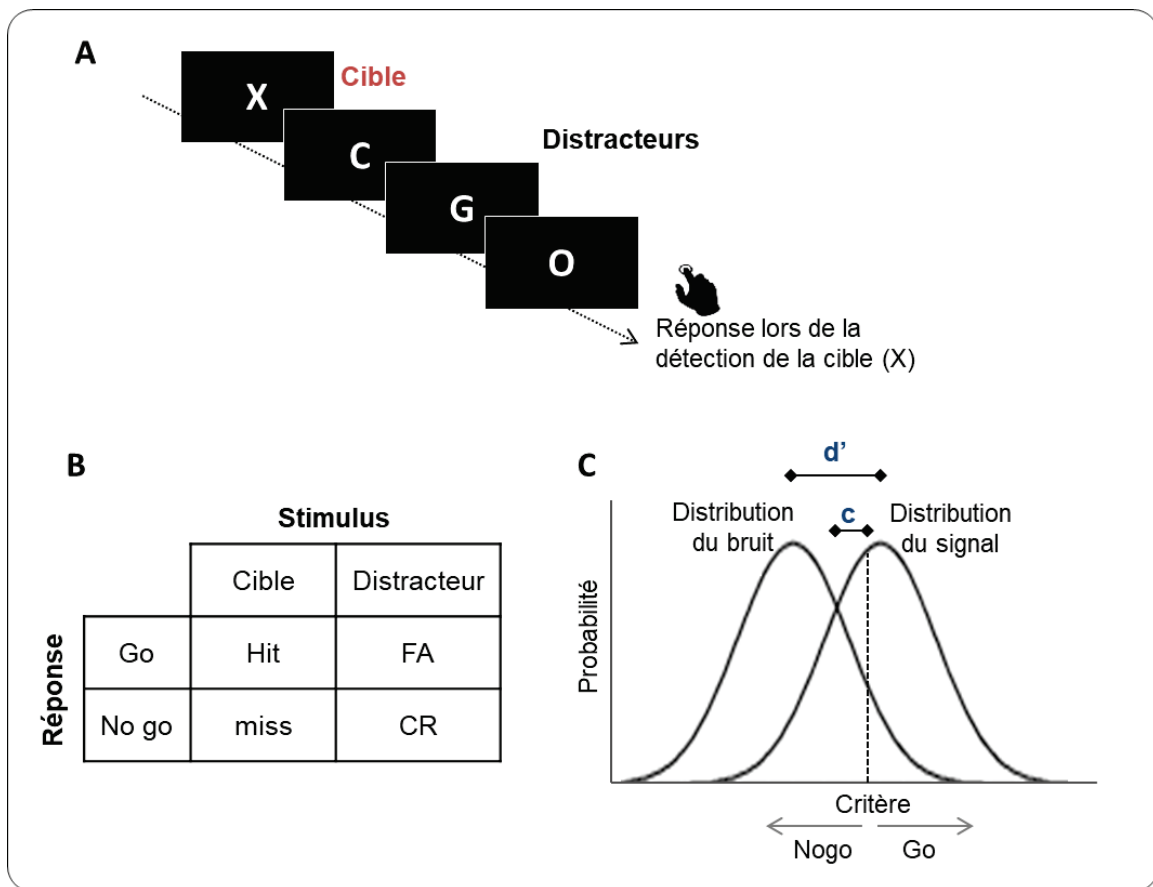


Figure 2. Exemple de tâche mesurant l'attention soutenue et théorie de la détection du signal

Dans cette tâche, des lettres sont présentées successivement, le sujet doit répondre lors de l'apparition de la cible (réponse go) et inhiber sa réponse lors de l'apparition d'un distracteur (réponse no go). Quatre types de réponses sont possibles en fonction du stimulus présenté (cible ou distracteur) et de la réponse du sujet (go ou no go). L'analyse des performances des sujets dans le cadre de la théorie de la détection du signal permet de mesurer la capacité à détecter l'apparition de la cible (d') et la stratégie de réponse employée par le sujet (c).

4. Les substrats neuronaux de l'attention

Différentes régions sont impliquées dans les processus attentionnels, mais également dans les mouvements oculaires : les champs oculaires frontaux (FEF), l'aire interpariétale latérale (LIP), le Colliculus supérieur (SC) et le thalamus (Figure 3).

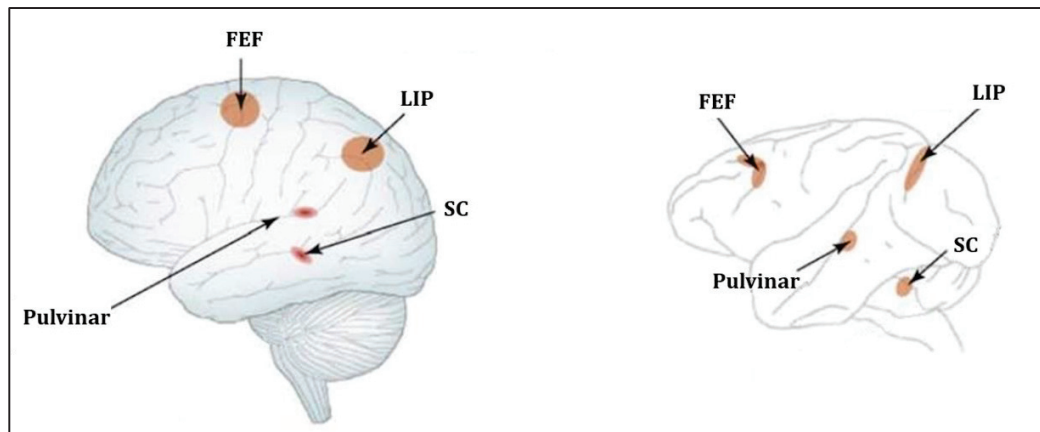


Figure 3. Régions impliquées dans la génération des mouvements oculaires et dans l'orientation de l'attention chez l'Homme (à gauche) et chez le macaque (à droite). Figure adaptée de [Fecteau and Munoz 2006](#).

4.1. Le réseau fronto-pariétal

L'implication du cortex pariétal et du cortex frontal dans l'attention a été mise en évidence à travers l'étude de patients souffrant d'héminégligence spatiale ([Mountcastle 1978](#); [Vallar 1998](#); [Buxbaum et al. 2004](#)). Ces patients, suite à un accident vasculaire cérébral dans l'hémisphère droit le plus fréquemment, présentent une difficulté à orienter leur attention du côté opposé à leur lésion ([Posner et al. 1984](#)). Plus spécifiquement, l'attention spatiale devient anormalement sélective chez ces patients : ils se comportent comme si une moitié du monde n'existait pas ([Vallar 1998](#); [Buxbaum et al. 2004](#)). Ils ne parviennent plus à prêter attention aux stimuli visuels situés du côté opposé à leur lésion cérébrale, alors même que leur perception visuelle est tout à fait normale. Par exemple, lorsqu'il leur est demandé de reproduire un dessin, ils ne reportent alors que la moitié de celui-ci (Figure 4, [Vallar and Calzolari 2018](#)). Dans leur quotidien, ces patients vont par exemple maquiller ou raser uniquement la partie gauche de leur visage ou encore ne manger que ce qui se trouve dans la moitié gauche de leur assiette.



Figure 4. Reproduction d'un dessin par un patient héminégligent (Vallar and Calzolari 2018)

Ce syndrome d'héminégligence spatiale est le plus souvent associé à des lésions du cortex pariétal inférieur droit mais des lésions de régions frontales et sous corticales peuvent également être à l'origine de ce syndrome (Kerkhoff 2001). Cependant les lésions observées chez les patients sont vastes et ne permettent pas de délimiter avec précision les régions impliquées dans l'attention. C'est donc plus récemment avec le développement de techniques de neuroimagerie chez l'Homme (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : IRMf et tomographie par émission de positrons : TEP) et d'électrophysiologie chez l'animal que **le réseau fronto-pariétal attentionnel** a été décrit de manière plus précise, tant au niveau anatomique que fonctionnel. De nombreuses études se sont intéressées à délimiter les aires cérébrales impliquées dans l'attention (Kastner and Ungerleider 2000; Wardak et al. 2011; Miller and Buschman 2013). Il a été montré une activation spécifique de certaines régions cérébrales lors de l'orientation de l'attention suite à la présentation d'indices spatiaux. En particulier, ce réseau attentionnel lie une région pariétale, **l'aire intrapariétale latérale (LIP)** et une région frontale, **les champs oculaires frontaux (FEF)**.

Le LIP, situé dans le sillon intrapariétal, reçoit des informations provenant des aires visuelles (Andersen et al. 1990), et est connecté au FEF qui lui est localisé dans la partie antérieure du sillon précentral, chez l'Homme, et du sillon arqué, chez le singe, et qui reçoit des informations d'autres aires frontales (Lynch et al. 1985; Huerta et al. 1987). Chez le singe, l'inactivation de l'une ou l'autre de ces deux régions entraîne un déficit attentionnel dans le champ visuel opposé à la lésion (voir pour revue: Wardak et al. 2011). En effet, il a été montré qu'une inactivation temporaire du LIP (grâce à une injection de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA) modifie les performances dans des tâches de recherche visuelle, dans lesquels les animaux doivent détecter une cible parmi des distracteurs. Plus spécifiquement, l'inactivation du LIP provoque une diminution des performances et une

augmentation du temps nécessaire à la détection de cibles contralatérales à l'inactivation (Wardak et al. 2002, 2004), ce qui suggère l'implication du LIP dans la sélection de l'information pertinente. De façon similaire, une inactivation au niveau du FEF entraîne des temps de réaction plus longs pour les cibles contralatérales (Wardak et al. 2006). Cependant, il existe des différences notables entre l'inactivation de ces deux structures. En particulier, l'intensité des détériorations entraînées par l'inactivation du LIP dépend de la difficulté de la tâche (variation du nombre de distracteurs et de la ressemblance entre distracteurs et cible) contrairement à l'inactivation du FEF qui provoque une détérioration majeure des performances indépendamment des contraintes de la tâche. Ces résultats suggèrent donc que le LIP serait impliqué dans le filtrage de l'information sensorielle alors que le FEF serait impliqué dans la sélection de l'information en fonction des contraintes de la tâche. Par ailleurs, la microstimulation, c'est-à-dire une stimulation électrique à faible courant, du cortex pariétal postérieur droit (incluant le LIP) entraîne l'orientation de l'attention vers les cibles contralatérales dans une tâche d'attention spatiale avec indices et ce, même en l'absence d'indice (Cutrell and Marrocco 2002). Ces résultats suggèrent que la stimulation électrique de l'aire LIP du cortex pariétal mime l'effet d'orientation produit par la présentation d'un indice périphérique saillant, autrement dit l'orientation exogène.

Chez l'Homme, plusieurs études ont confirmé l'importance du réseau fronto-pariétal dans l'attention grâce à des études utilisant la TEP (Nobre et al. 1997), l'IRMf (Yantis et al. 2002; Li et al. 2012) ou la Stimulation magnétique transcrânienne (Esterman et al. 2015). L'utilisation de l'IRMf chez l'Homme a permis de mettre en évidence l'existence de deux réseaux fronto-pariétaux : un réseau ventral et un réseau dorsal (Figure 5) (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta et al. 2008). Le réseau ventral s'active en réponse à des stimuli saillants et imprévisibles, il serait donc impliqué dans l'orientation exogène de l'attention, autrement dit l'attention automatique (voir *Chapitre 1 §2.2*). Ce réseau est fortement latéralisé à droite et est constitué de la jonction temporo-pariétale (TPJ), du FEF et du cortex frontal ventral. Le réseau dorsal est impliqué dans l'attention endogène, autrement dit l'attention volontaire et guidée par nos buts (voir *Chapitre 1 §2.2*). Il est composé du

sillon intra-pariétal¹ et du FEF, et est bilatéral. Corbetta et ses collaborateurs ont proposé que lors de l'orientation volontaire, le réseau dorsal serait activé et modulerait l'activité des aires visuelles afin de biaiser le traitement des informations sensorielles en fonction du contexte. C'est ce que l'on appelle des traitements **top-down** (ou descendants), puisque des informations cognitives ("de haut niveau") influence les informations sensorielles afin de sélectionner les stimuli pertinents en fonction de nos buts. A l'inverse, lors de l'apparition d'un stimulus inattendu, le réseau ventral s'activerait et modulerait l'activité du réseau dorsal afin d'interrompre et de réinitialiser le comportement en cours et donc de réorienter l'attention vers ce nouveau stimulus. C'est ce que l'on appelle des traitements **bottom-up** (ou ascendants), puisque des informations sensorielles influencent les processus de plus haut niveau afin de sélectionner les stimuli d'après leurs caractéristiques physiques.

¹ Le sillon intra-pariétal serait l'homologue du LIP identifié chez le singe ([Grefkes and Fink 2005](#)). Par exemple, on observe une similarité entre les activités observées chez l'Homme grâce à l'IRM et les propriétés fonctionnelles des neurones mis en évidence chez l'animal ([Astafiev et al. 2003](#)).

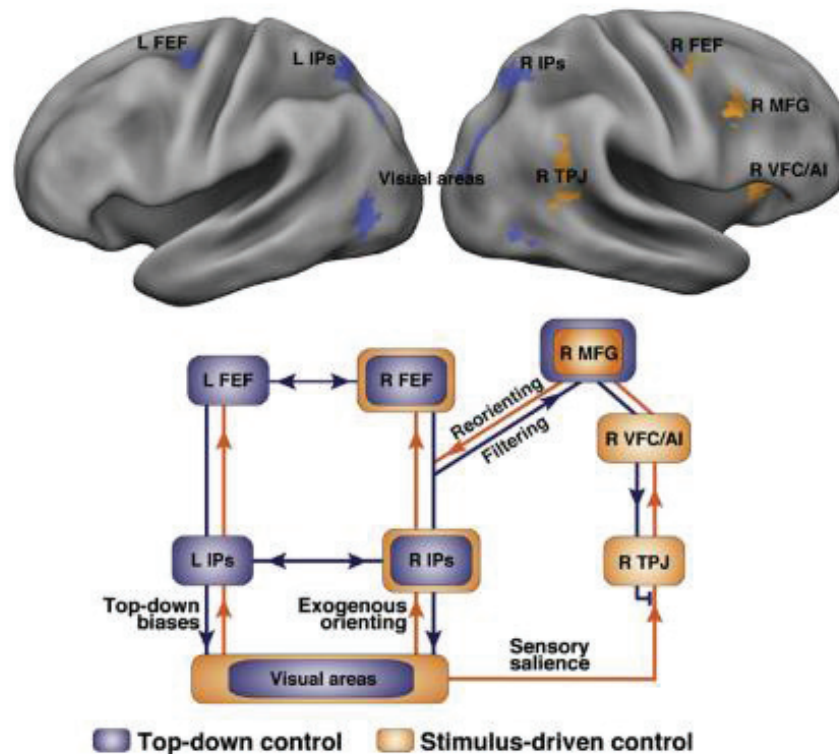


Figure 5. Modèle proposé par Corbetta et ses collaborateurs 2008. A : Réseau dorsal (bleu) et ventral (orange) comme décrit par Corbetta et ses collaborateurs. **B :** Interaction entre le réseau dorsal et ventral lors d’une réorientation de l’attention vers un stimulus. Les régions du réseau dorsal, FEF et sillon intra-pariétal (IPS) envoient des informations top-down vers les aires visuelles et vers le réseau ventral via le gyrus frontal médian (MFG). Ces influences top-down ‘limitent’ le réseau ventral à ne répondre qu’à des stimuli pertinents. Lors de l’apparition d’un stimulus saillant, le réseau ventral envoie un signal de réorientation au réseau dorsal via le MFG.

Dans le but de mettre en évidence ces deux types de traitements, top-down et bottom-up, Buschman et Miller (2007) ont enregistré simultanément l’activité des neurones du FEF et du LIP, chez le singe pendant la réalisation d’une tâche de recherche visuelle, dans laquelle les animaux doivent détecter une cible parmi des distracteurs (Buschman and Miller 2007). Dans des conditions d’orientation exogène (ou bottom-up), avec une cible saillante, les neurones du LIP s’activent en premier, alors que dans des conditions endogènes (ou top-down) ce sont les neurones du FEF qui s’activent en premier. De la même façon, Ibos et ses collaborateurs en 2013 confirment ce résultat en utilisant une tâche d’attention avec indice permettant de différencier deux processus : l’orientation de l’attention grâce à l’indice puis la détection de la cible (Ibos, Duhamel, and Ben Hamed 2013). Sur la base de ces résultats, les auteurs proposent que l’interprétation de l’indice

s'effectue au niveau du FEF, qui va alors biaiser l'information sensorielle arrivant au niveau du LIP, où l'intégration de ces différentes informations sur la saillance (intrinsèque et extrinsèque) va opérer. Ces résultats sont en accord avec les différents travaux qui mettent en évidence un rôle du LIP dans l'intégration des informations saillantes intrinsèques et extrinsèques (Goldberg et al. 2002, 2006; Gottlieb 2002; Ipata et al. 2006; Bisley and Goldberg 2010; Arcizet et al. 2011). Par exemple, il a été montré que les neurones du LIP s'activent lorsqu'un stimulus saillant apparaît ou lorsqu'un stimulus déjà présent devient pertinent dans la tâche (Gottlieb et al. 1998). Les neurones du LIP s'activent également différemment en fonction de la récompense associée au stimulus (Peck et al. 2009). Plusieurs travaux montrent que le FEF jouerait, quant à lui, un rôle dans l'attribution des informations concernant la saillance intrinsèque (Ekstrom et al. 2008; Gregoriou et al. 2009). Par exemple, il a été montré que l'activité des neurones du FEF permet de différencier une cible d'un distracteur (Schall and Hanes 1993; Schall et al. 1995). De plus, une inhibition du FEF (par Stimulation magnétique transcrânienne) entraîne une augmentation de l'impact d'un distracteur sur la détection d'une cible, suggérant un rôle du FEF dans la suppression sélective des stimuli non pertinents (Walker et al. 2009). Ces résultats concordent avec une étude d'électroencéphalographie réalisée chez l'Homme (Li et al. 2010). Les auteurs montrent qu'une tâche de recherche visuelle avec un stimulus saillant (condition "pop-out") induit une réponse (potentiel évoqué, P300) principalement au niveau du cortex pariétal. À l'opposé, la condition de recherche visuelle sans stimulus saillant (condition "search") induit une réponse (potentiel évoqué P300) au niveau du cortex frontal.

Le traitement de l'information endogène ou top-down se ferait donc principalement au niveau du cortex frontal, alors que l'information exogène ou bottom-up serait traitée au niveau du cortex pariétal (Buschman and Miller 2010, 2014; Miller and Buschman 2013; Suzuki and Gottlieb 2013; Clark et al. 2015; Meyer et al. 2018).

Jusqu'ici, nous avons décrit le réseau fronto-pariétal grâce à des études utilisant des tâches d'attention spatiale. Cependant ce réseau attentionnel sous-tend également le maintien de l'attention au cours du temps (Park et al. 2016). En effet, un rôle essentiel des cortex frontal et pariétal dans l'attention soutenue a été mis en évidence grâce à différentes

études utilisant la neuroimagerie chez l'Homme (Pardo et al. 1991; Coull et al. 1996; Coull 1998; Lawrence et al. 2003). Il a été par exemple montré que l'augmentation de la durée d'une tâche entraîne une modification de l'activité au niveau des cortex pariétal et frontal (Coull et al. 1998). De plus des troubles de l'attention soutenue ont été mis en évidence chez les patients souffrant d'héminégligence spatiale, causée par des lésions au niveau fronto-pariétal (Husain et al. 1997; Husain and Rorden 2003). Il a également été montré que les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) résultent d'un dysfonctionnement (par exemple une baisse de la connectivité fonctionnelle) au niveau des cortex frontal et/ou pariétal (Hart, et al. 2012; Wang et al. 2013; Fortenbaugh et al. 2017). Ce trouble du développement se caractérise par un niveau d'impulsivité inapproprié et une difficulté à mener à terme des tâches sans être distrait (Barkley 1997; Matthews et al. 2014).

4.2. Implication des aires sous-corticales

Le Colliculus supérieur

Le Colliculus supérieur (SC) est une structure située dans la partie rostrale du tronc cérébral, impliquée dans l'initiation des mouvements oculaires. En effet, une stimulation électrique de cette structure induit une saccade dont la direction et l'amplitude dépendent de la zone stimulée au sein du SC (Robinson 1972). Des travaux plus récents montrent l'implication du SC dans les processus attentionnels (Nummela and Krauzlis 2011; Krauzlis et al. 2013). Par exemple, McPeck et Keller ont mis en évidence différentes populations de neurones au sein du SC (McPeck and Keller 2002a). Dans cette étude, les auteurs ont enregistré l'activité de différents neurones du SC chez le singe, pendant la réalisation d'une tâche de recherche visuelle. Dans cette tâche, les animaux devaient effectuer une saccade vers une cible présentée parmi des distracteurs. L'activité d'une population de neurones du SC codait l'exécution du mouvement oculaire, confirmant ainsi l'implication du SC dans l'initiation des saccades. L'activité d'une autre population de neurones du SC présentait une activité plus importante lorsque la cible se trouvait dans le champ récepteur du neurone comparé à un distracteur, suggérant un rôle dans la sélection de la cible. Afin de tester cette hypothèse, McPeck et Keller ont, dans une seconde étude, testé l'effet d'une inactivation du

SC (via l'injection de muscimol) dans une tâche de recherche visuelle (McPeck and Keller 2004). Les résultats montrent une détérioration des performances : les animaux effectuent une saccade vers les distracteurs, lorsque la cible se situe dans le champ visuel inactivé.

Cependant, dans ce type de tâche, la saccade est dirigée vers la cible, il n'est donc pas possible de dissocier la sélection du mouvement oculaire de la sélection de la cible. C'est pourquoi, des tâches de poursuite lente ("smooth pursuit" en anglais) ont été utilisées. Dans ce type de tâche, contrairement aux tâches de saccades, la sélection de la cible est dissociée de la direction du mouvement. Par exemple, si une cible apparaît à gauche et se déplace vers la droite, le sujet doit sélectionner la cible à gauche bien qu'un mouvement vers la droite soit nécessaire. Dans ce type de tâche, une inactivation (injection de muscimol) du SC biaise la sélection en faveur des stimuli présentés en dehors du champ visuel affecté par l'inactivation, que ce soit une cible ou un distracteur (Nummela and Krauzlis 2010). En absence de distracteur, aucun effet de l'inactivation du SC n'a été observé, indiquant que le biais de sélection n'est pas causé par un déficit dans l'exécution de la réponse. A l'inverse, une microstimulation du SC biaise la sélection en faveur des stimuli présentés dans le champ visuel affecté par la stimulation (Carello and Krauzlis 2004). De plus, un déficit dans la sélection d'une cible est également observé dans des tâches ne nécessitant aucun mouvement oculaire (réponse manuelle) (Nummela and Krauzlis 2010). D'autres auteurs ont utilisés des tâches d'attention avec indices (voir *Chapitre 1 §2.2*), afin de déterminer l'implication du SC dans l'orientation endogène et exogène (Fecteau et al. 2004). Les résultats montrent que l'activité du SC est modifiée par la présentation d'un indice périphérique et cette modification est plus importante lorsque l'indice prédit la future position de la cible, montrant ainsi l'implication du SC à la fois dans l'orientation exogène et endogène de l'attention (Fecteau et al. 2004; Fecteau and Munoz 2006). Tous ces résultats montrent donc que le SC joue un rôle important dans la sélection de l'information pertinente afin d'orienter l'attention (Krauzlis et al. 2013).

Comment le SC module le traitement de l'information? Une des possibilités serait que le SC module le traitement de l'information au niveau des cortex sensoriels. Afin de tester cette hypothèse, Zénon et Krauzlis ont testé l'effet d'une inactivation du SC sur l'activité des neurones du cortex visuel (enregistrements électrophysiologiques au niveau de l'aire *middle temporal* -MT- et *medial superior temporal* -MST, impliquées dans le

traitement des mouvements visuels), chez le singe effectuant une tâche de détection de mouvement (Zénon and Krauzlis 2012). Dans cette tâche, les animaux devaient détecter un changement de mouvement dans un nuage de points cibles, dont la position était prédite par un indice, et ignorer les changements dans le nuage de points distracteurs. Comme attendu, suite à l'inactivation du SC, les animaux présentaient un déficit dans la détection des cibles présentées dans le champ visuel affecté par l'inactivation. Cependant, l'effet attentionnel observé au niveau du cortex visuel, c'est-à-dire un taux de décharge des neurones augmenté lors de l'apparition de l'indice dans leur champ récepteur (voir *Chapitre 1 §4.3*), n'était pas impacté par l'inactivation du SC. Ces résultats suggèrent donc que la modulation des processus attentionnels par le SC est indépendante des effets attentionnels ayant lieu au niveau cortical (Krauzlis et al. 2013). La modulation attentionnelle exercée par le SC pourrait donc être médiée par un réseau sous-cortical, par exemple par l'intermédiaire du thalamus. En effet, le SC projette sur plusieurs noyaux thalamiques, en particulier sur le noyau géniculé latéral (LGN) et le pulvinar (Shipp 2004).

Le thalamus

Le thalamus visuel est constitué de trois noyaux principaux : le noyau géniculé latéral (LGN), le noyau réticulaire thalamique (TRN) et le pulvinar. Il est le premier relai de l'information sensorielle avant d'atteindre le cortex. Par exemple, pour le système visuel, les cellules ganglionnaires de la rétine projettent directement sur le LGN du thalamus, qui à son tour projette sur le cortex visuel primaire (figure 6). Le LGN constitue donc l'entrée principale de l'information visuelle vers le cortex.

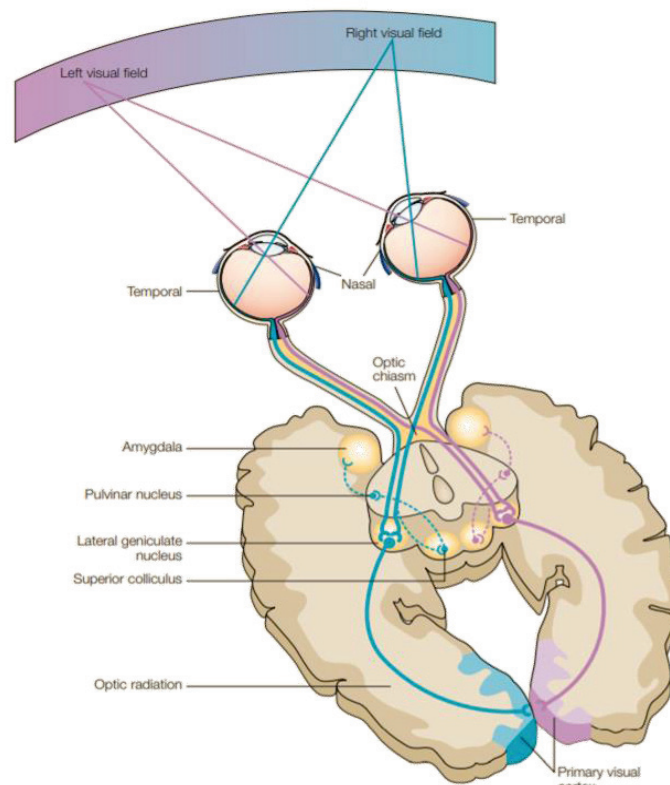


Figure 6. Voies de projections principales du système visuel. L'information visuelle provenant de la rétine est envoyée au noyau géniculé latéral du thalamus qui lui-même projette sur le cortex visuel primaire. Figure extraite de [Hannula et al. 2005](#).

Plusieurs études montrent que l'activité des neurones du LGN est modulée par l'attention ([Usrey and Alitto 2015](#)). Une étude d'IRMf chez l'Homme a, par exemple, montré que l'activité du LGN est augmentée lorsque l'attention est dirigée vers son champ récepteur, à l'inverse son activité est diminuée lorsque l'attention est dirigée hors de son champ récepteur ([O'Connor et al. 2002](#)). Des résultats similaires ont été retrouvés chez le singe grâce à l'enregistrement des neurones du LGN pendant la réalisation d'une tâche avec des indices centraux permettant d'orienter l'attention des animaux ([McAlonan et al. 2008](#)). Cette modulation serait due à l'influence d'aires corticales, par exemple le cortex préfrontal (PFC), sur le LGN par l'intermédiaire du TRN qui est capable d'inhiber l'activité du LGN ([McAlonan et al. 2006, 2008](#)). Des résultats similaires ont été rapportés chez la souris. L'utilisation de l'optogénétique¹ chez la souris a permis de montrer que la capacité à

¹ Cette méthode consiste à rendre sensible certains neurones à la lumière bleue grâce à une modification génétique. Il est alors possible de stimuler une population de neurones spécifiques pendant un temps précis grâce à l'émission d'une lumière bleue.

sélectionner l'information pertinente entre deux types d'informations (visuelle ou auditive) dépend de l'action du PFC sur le TRN, qui lui inhibe le LGN ([Wimmer et al. 2015](#)). Ainsi, le LGN représente le premier niveau de traitement sensoriel où peut s'exercer une influence top-down ([Saalmann and Kastner 2011](#)). Une question se pose alors : comment le LGN influence le traitement de l'information sensorielle ? Le thalamus a longtemps été décrit comme un relai passif et négligeable dans les traitements sensoriels ([Hubel and Wiesel 1977](#)), cependant de plus en plus d'études montrent que le thalamus est capable de moduler l'information transmise au cortex. En effet, deux modes d'activité des neurones thalamiques ont été mis en évidence : tonique et décharge ("burst" en anglais). En mode tonique, l'activité spontanée des neurones est élevée contrairement au mode décharge, le rapport signal sur bruit est donc plus élevé en mode décharge. Cette différence de rapport signal sur bruit entraînerait une différence dans la détection des stimuli sensoriels et donc dans la transmission de l'information au cortex. En effet, le mode décharge permettrait de détecter plus efficacement l'apparition de stimuli, alors que le mode tonique permettrait de relayer plus efficacement l'information. Le mode décharge favoriserait donc la détection de stimuli inattendus alors que le mode tonique favoriserait une analyse plus détaillée de l'information ([Sherman 2001](#)).

Le pulvinar, quant à lui, constitue un relai de l'information sensorielle de plus haut niveau. En effet, le pulvinar relaie des informations entre les différentes aires corticales : généralement lorsqu'il existe une connexion directe entre des aires corticales, une connexion parallèle passerait par le thalamus ([Guillery 1995](#); [Saalmann et al. 2013](#); [Sherman 2016](#)). Chez l'Homme, des lésions au niveau du pulvinar entraînent une hémiparésie spatiale : les patients présentent un déficit de l'orientation induit par un indice visuel vers le champ controlatéral à la lésion ([Rafal and Posner 1987](#); [Danziger et al. 2002](#); [Karnath et al. 2002](#)). De plus, plusieurs études en IRMf et en PET ont montré une augmentation de l'activité du pulvinar lorsque le sujet doit sélectionner une cible parmi des distracteurs ([LaBerge and Buchsbaum 1990](#); [Corbetta et al. 1991](#); [Buchsbaum et al. 2006](#); [Strumpf et al. 2013](#)). Un mécanisme d'action possible du pulvinar serait une modification des traitements de l'information visuelle au niveau du cortex visuel primaire (V1).

Purushothaman et ses collaborateurs (2012) ont montré qu'une inactivation du pulvinar (injection de muscimol) chez le primate prosimien (*Otolemur garnettii*) bloque la réponse des neurones de l'aire V1 aux stimuli visuels, à l'inverse une stimulation (injection de Bicuculline Methiodide) augmente la réponse de V1 (Purushothaman et al. 2012). En plus de modifier l'information au niveau des cortex visuels, il a été montré que le pulvinar synchronise l'activité entre les différentes aires corticales en fonction de l'attention, suggérant ainsi un rôle dans la régulation de la transmission de l'information (Saalmann et al. 2012). Ainsi, le thalamus serait essentiel aux processus attentionnels en permettant une sélection de l'information sensorielle à la fois à un niveau précoce et à un plus haut niveau de traitement (McAlonan et al. 2008).

4.3. Mécanismes d'action de l'attention

Afin de moduler le comportement de façon adaptée à l'environnement et donc intégrer les informations top-down et bottom-up, les différentes structures impliquées dans les processus attentionnels doivent communiquer. La communication entre les différentes aires cérébrales dépend à la fois de la structure anatomique du cerveau mais également de mécanismes électrophysiologiques, ces derniers permettant une plus grande flexibilité indispensable aux processus attentionnels (Fries 2005, 2015). La figure 7 illustre les différents mécanismes impliqués dans les processus attentionnels.

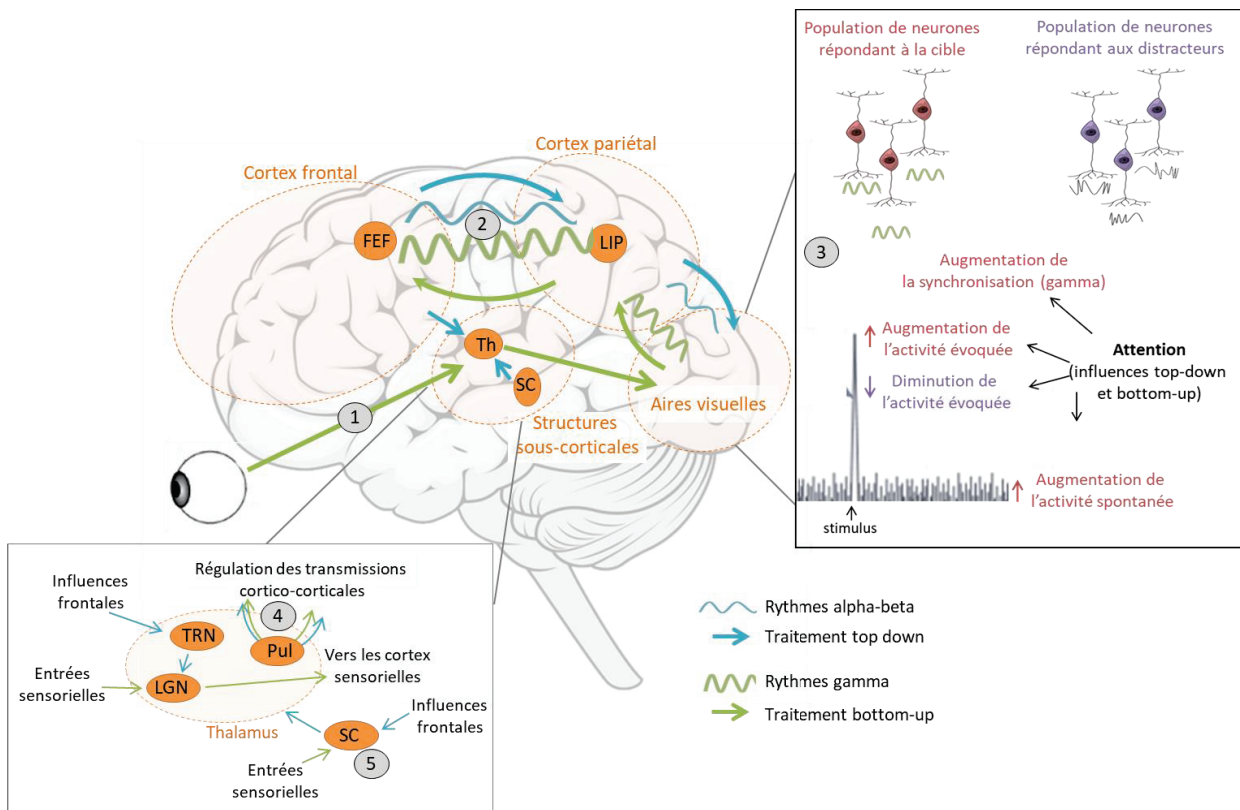


Figure 7. Substrats neuronaux de l'attention. **(1)** l'information visuelle provenant de la rétine est envoyée au niveau du LGN qui constitue un premier filtre de l'information avant de la relayer au niveau cortical. Le LGN reçoit des influences du cortex frontal par l'intermédiaire du TRN. **(2)** Les aires sensorielles envoient des informations aux cortex frontal et pariétal (rythme gamma, traitements bottom-up). Les cortex frontal et pariétal biaisent le traitement de l'information au niveau des aires visuelles (rythmes alpha et beta, traitements top-down). **(3)** Au niveau des aires visuelles, en fonction des influences top-down et bottom-up, le traitement de l'information se fait de façon sélective : la synchronisation gamma, l'activité spontanée et l'activité évoquée est augmentée dans les populations de neurones codant les informations pertinentes. **(4)** le pulvinar permet la régulation des transmissions entre les différentes aires corticales, en étant au centre d'une boucle cortico-pulvino-corticale. **(5)** le SC reçoit à la fois des informations de la rétine et des informations de plus haut niveau provenant du cortex. Le SC influencerait le traitement de l'information sensorielle en modulant le thalamus. Abréviations : FEF : champs oculaires frontaux, LGN : noyau géniculé latéral, LIP : aire intrapariétale latérale, Pul : pulvinar, SC : colliculus supérieur, Th : thalamus, TRN : noyau réticulé du thalamus.

4.1.1. Modifications locales et compétition biaisée

Desimone et Duncan ont proposé un mécanisme de compétition entre différentes populations de neurones au niveau du cortex visuel qui permettrait d'expliquer la sélection d'un stimulus parmi plusieurs possibles ("biased competition model", [Desimone and Duncan 1995](#)). Comme nous l'avons décrit précédemment, la présentation d'un indice permettant d'orienter l'attention vers la future position d'une cible, entraîne une réduction du temps de réaction nécessaire afin de détecter l'apparition de la cible ([Posner 1980](#)). Ainsi, d'après la théorie de compétition biaisée, l'indice aurait orienté l'attention et donc biaisé le traitement de l'information sensorielle en faveur de la position attendue. De nombreuses études ont montré que l'attention module l'activité des cortex sensoriels et plus précisément du cortex visuel, dans le cas de l'attention visuelle ([Kastner et al. 1998](#); [Reynolds et al. 1999](#); [Stokes et al. 2009](#); voir pour revue: [Kastner and Ungerleider 2000](#)). L'orientation de l'attention vers un stimulus donné induit une augmentation de l'activité spontanée et l'activité évoquée par ce stimulus au niveau des cortex sensoriels. Il a été montré que l'activité spontanée des neurones des aires visuelles V2 et V4 est augmentée lorsque l'attention est dirigée dans leur champ récepteur, même si aucun stimulus n'est présenté ([Luck et al. 1997](#)). L'attention augmente l'activité évoquée par un stimulus visuel au niveau de l'aire visuelle V4, et cet effet est plus important lorsque la difficulté à détecter le stimulus est augmentée (stimulus avec un faible contraste) ([Reynolds et al. 2000](#)). Il a également été montré qu'une stimulation du FEF entraîne une augmentation de la réponse évoquée par une stimulation visuelle au niveau de l'aire V4 ([Moore and Armstrong 2003](#); [Armstrong et al. 2006](#)). L'attention entraîne également la suppression de la réponse évoquée par les distracteurs au niveau des cortex visuels ([Kastner et al. 1998](#); [Reynolds et al. 1999](#); [Seidl et al. 2012](#)). Ainsi, l'attention serait le reflet, au niveau neuronal, d'un traitement de l'information plus sélectif en : (1) augmentant l'activité spontanée et évoquée des neurones codant pour une position ou une caractéristique physique spécifique, (2) diminuant l'activité évoquée par les neurones codant pour les autres positions ou caractéristiques.

4.1.2. Représentation neuronale d'une carte de priorité attentionnelle

La notion de carte de priorité attentionnelle correspond à la représentation neuronale d'une scène visuelle dans laquelle les différents objets et positions sont représentés par leur priorité attentionnelle, c'est-à-dire l'intégration des influences bottom-up (saillance extrinsèque) et top-down (saillance intrinsèque) (Mo et al. 2018; Bisley and Mirpour 2019). Ainsi, contrairement aux cartes de saillance qui ne prennent en compte que les influences de type bottom-up, c'est-à-dire les caractéristiques physiques des stimuli, les cartes de priorité attentionnelles incluent les influences top-down, tel que le but de tâche (figure 8).

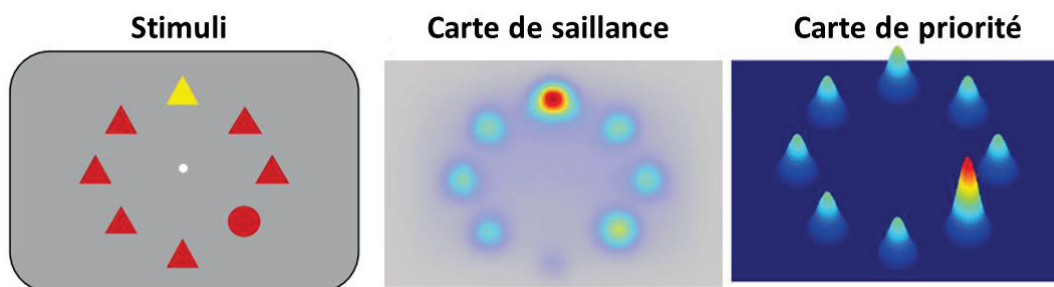


Figure 8. Carte de saillance (calculer en utilisant le modèle GBVS, panneau central) et carte de priorité hypothétique (panneau de droite) en réponse à la présentation d'un ensemble de stimuli (panneau de gauche), au sein duquel le sujet doit détecter le cercle. La carte de saillance met en évidence la saillance calculée d'après les caractéristiques physiques des stimuli, ainsi le triangle jaune est le stimulus le plus saillant. La notion de carte de priorité intègre la saillance extrinsèque (calculée dans la carte de saillance) et les influences top-down. Ainsi le triangle jaune est représenté par une réponse légèrement supérieure en raison de sa saillance extrinsèque, et le cercle par une réponse beaucoup plus élevée car il représente l'objectif de la tâche et donc une influence top-down. Figure adaptée de Bisley and Mirpour 2019.

Différentes structures sont décrites comme impliquées dans le codage de la priorité attentionnelle des stimuli : le LIP, le FEF et le SC (Fecteau and Munoz 2006; Serences and Yantis 2006; Bisley and Goldberg 2010). En effet, différentes études ont montré que l'activité de ces structures dépend de la saillance des stimuli et est biaisée par des influences top-down, tel que le but de la tâche ou la récompense associée aux stimuli (Gottlieb et al. 1998; Hopfinger et al. 2000; McPeck and Keller 2002b; Goldberg et al. 2002,

2006; Gottlieb 2002; Muggleton et al. 2003; Grosbras and Paus 2003; Fecteau et al. 2004; Ipata et al. 2006; Peck et al. 2009; Bisley and Goldberg 2010; Arcizet et al. 2011; White et al. 2017). Récemment, Il a été montré que l'activité des neurones du FEF correspond à une carte de priorité, cependant cette activité est supprimée lorsque le sujet maintient une fixation (Mirpour et al. 2018). Ainsi, il a été proposé que le LIP produirait une carte de priorité indépendamment des mouvements oculaires, contrairement au FEF qui permettrait de contrôler la génération des saccades en fonction de la carte de saillance (Bisley and Mirpour 2019). Le SC, quant à lui, recevrait des informations du FEF et permettrait de déterminer la réponse comportementale (saccade) appropriée à la carte de priorité. Enfin, l'information reflétant la priorité attentionnelle a également été décrites dans d'autres structures : V4 (Mazer and Gallant 2003), V5 (Marsman et al. 2016), TPJ (Marsman et al. 2016), le précuneus (Marsman et al. 2016), ou encore le cortex visuel primaire V1 (Mo et al. 2018). En conclusion, la carte de priorité ne serait pas codée au sein d'une seule structure mais serait le résultat de l'intégration de l'activité de nombreuses structures dans la chaîne de traitement de l'information sensorielle.

4.1.3. Communication entre les différentes aires cérébrales

Individuellement, les neurones vont présenter un certain patron d'activité, et lorsque ces patrons d'activité apparaissent simultanément dans une population de neurones, on parle alors d'activité oscillatoire synchrone. Il est proposé que la communication entre les différentes populations de neurones se fasse en fonction de la cohérence neuronale (Fries 2005, 2015) : lorsque deux populations de neurones présentent une activité synchrone, la cohérence de l'activité neuronale favoriserait les interactions sur de courtes fenêtres temporelles, permettant une propagation efficace du signal. Ainsi, un groupe neuronal postsynaptique recevant des entrées de plusieurs groupes présynaptiques différents répondrait principalement au groupe présynaptique avec lequel il est synchronisé. Ce mécanisme serait à la base d'une communication sélective au sein des réseaux fonctionnels. On distingue différents rythmes cérébraux représentant l'activité oscillatoire des populations de neurones. Ces rythmes se distinguent par leur fréquence d'oscillations : delta (1-4Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-14 Hz), beta (15-35 Hz), et gamma (>35 Hz). De plus

en plus d'études montrent que ces différents rythmes seraient impliqués dans les processus attentionnels (Womelsdorf and Fries 2007; Buschman and Kastner 2015; Fiebelkorn and Kastner 2019) : le rythme gamma serait impliqué dans les processus bottom-up alors que les rythmes alpha, beta et thêta seraient impliqués dans les processus top-down.

Rythme gamma – L'attention augmente la synchronisation dans la bande de fréquence gamma entre les populations de neurones codant pour les mêmes attributs ou les mêmes positions. Cette effet a, par exemple, été mis en évidence au niveau de l'aire visuelle V4 (Fries et al. 2001; Taylor et al. 2005) et du cortex somatosensoriel (Steinmetz et al. 2000). Cette synchronisation serait le reflet d'influences de type top-down (Engel et al. 2001). De plus, cette augmentation de la synchronisation prédit la réponse comportementale (Taylor et al. 2005; Womelsdorf et al. 2006). Le rythme gamma permettrait également de synchroniser sélectivement les populations de neurones de l'aire V4 avec ceux de l'aire V1 répondant aux mêmes caractéristiques (même position spatiale) (Bosman et al. 2012). Les rythmes gamma permettraient donc d'unifier l'activité des populations de neurones représentant la même information (saillante ou pertinente) au sein des aires sensorielles et entre les différentes aires sensorielles, afin d'amplifier la représentation neuronale des informations pertinentes.

Rythmes alpha et beta – Les rythmes alpha et beta ont été mis en évidence entre le cortex frontal et le cortex pariétal lors de l'orientation endogène de l'attention (Buschman and Miller 2007), suggérant leur rôle dans les traitements de type 'top-down'. Le filtrage de l'information non-pertinente serait médié par une augmentation de la synchronisation alpha dans les régions associées au traitement de cette information (Salazar et al. 2012; Van Diepen et al. 2019). Il a par exemple été montré que suite à la présentation d'un indice indiquant la future position de la cible (dans l'hémichamp droit ou gauche), l'activité alpha est augmentée au niveau du cortex occipital contralatéral à l'hémichamp ignoré (Worden et al. 2000; Kelly et al. 2006; Thut et al. 2006). Le rythme beta serait, quant à lui, capable d'améliorer le traitement de l'information dans les cortex sensoriels (Lee et al. 2013; Bastos et al. 2015). Lee et ses collaborateurs ont utilisé un modèle mathématique afin de tester l'effet du rythme beta sur la réponse neuronale évoquée par un stimulus. Les auteurs ont

montré que le rythme beta est capable d'activer les projections ascendantes de la couche 5 vers les couches 4, 3 et 2, un mécanisme qui pourrait refléter une compétition biaisée dans les couches superficielles. Ainsi, le rythme beta permettrait d'augmenter la représentation neuronale des informations pertinentes. Une étude récente a montré que les rythmes alpha-beta provenant du cortex pariétal augmentent le rythme gamma au niveau de V1 ([Richter et al. 2017](#)). Ainsi les rythmes alpha et beta, représentants les processus top-down, permettraient de biaiser les traitements sensoriels.

Rythme thêta – Ce rythme a d'abord été mis en évidence au niveau de l'hippocampe chez le rongeur, mais des études récentes mettent en évidence ce type de fluctuation d'activité dans le néocortex, en particulier au niveau frontal et pariétal ([Sirota et al. 2008](#); [Adhikari et al. 2010](#)) et le relie au contrôle cognitif ([Womelsdorf, Vinck, et al. 2010](#); [Cavanagh and Frank 2014](#)) et l'attention visuelle ([Spyropoulos et al. 2018](#)). Il a par exemple été montré que le rythme thêta au niveau du cortex cingulaire antérieur prédit un changement de règle dans la tâche ([Womelsdorf, Johnston, et al. 2010](#)). Il est proposé que le rythme thêta permettrait de coordonner les différentes sources d'informations nécessaires lors d'une prise de décision. En effet, ces processus d'évaluation recrutent des zones cérébrales diverses et spatialement séparées et prennent du temps, ce qui suggère que la durée du cycle thêta, contrairement aux rythmes plus rapides tels que le rythme gamma, est optimale pour permettre l'activation des nombreuses aires. Une étude récente a montré que la puissance du rythme gamma est modulée par la phase du rythme thêta au niveau du cortex visuel ([Spyropoulos et al. 2018](#)). Ainsi la synchronisation de l'activité via le rythme thêta pourrait être l'un des mécanismes permettant de biaiser le traitement de l'information sensorielle en fonction d'influences de haut niveau (contexte, récompense, mémoire, ...).

En conclusion, les informations provenant des cortex sensoriels seraient envoyées vers des aires de plus haut niveau (traitement bottom-up) via une synchronisation de l'activité dans la bande de fréquence du rythme gamma, à l'inverse les cortex sensoriels recevraient des informations de plus haut niveau (traitement top-down) via une synchronisation de l'activité dans les bandes de fréquence des rythmes alpha, beta et thêta ([Bastos et al. 2015](#); [Michalareas et al. 2016](#); [Lobier et al. 2018](#)). Cependant, les mécanismes d'action et les rôles respectifs de chacun de ces rythmes restent encore à explorer.

Chapitre 2

Noradrénaline et attention

Historiquement, le système noradrénergique a été décrit comme contrôlant la transition entre les différents états du cycle veille sommeil, et donc comme un système de modulation général et aspécifique. Cependant, de plus en plus d'études mettent en avant des spécificités anatomiques et fonctionnelles lui permettant de moduler plus finement les processus attentionnels. Dans ce chapitre, nous nous efforcerons de démontrer comment un système avec des projections aussi vastes peut ajuster finement le comportement.

1. Caractéristique du système noradrénergique

La noradrénaline (NA) a été identifiée par le physiologiste Ulf von Euler en 1946 ([Euler 1946](#)). Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont regroupés dans 7 noyaux (A1-A7), situés dans le tronc cérébral. Le **locus coeruleus** (LC), ou groupe A6, est la structure noradrénergique la plus dense (en termes de nombre de neurones) et constitue la principale source de NA du système nerveux central. Cette structure bilatérale, est située sous la paroi ventro-latérale du 4^{ème} ventricule, dans la région du pons du tronc cérébral, et est relativement bien conservée chez les mammifères ([Foote et al. 1983](#)) (*figure 9*).

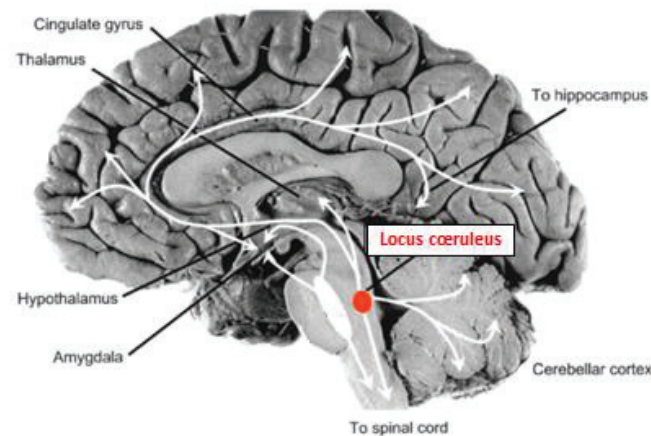


Figure 9. Projections noradrénergiques dans le système nerveux central chez l'Homme. Le LC constitue la principale source de NA du système nerveux central et projette de manière distribuée vers de nombreuses structures corticales et sous corticales. Figure adaptée de [Strawn and Geraciotti 2008](#).

1.1. Le locus coeruleus

Comme nous l'avons décrit précédemment, le LC regroupe un petit nombre de neurones noradrénergiques (~1 500 chez le rat, 7300 chez le macaque et 15 000 chez l'Homme, [Foote et al. 1983](#)), qui projettent largement à travers le cortex et constitue donc la principale source de NA du système nerveux central.

Activités des neurones du LC – On distingue deux types d'activité des neurones du LC : une activité tonique et une activité phasique. **L'activité tonique, ou basale, se caractérise par des décharges de faibles fréquences (0 – 5 Hz) avec un rythme soutenu et régulier.** Ce mode d'activité est corrélé aux différents états du cycle veille-sommeil, avec une activité importante pendant l'éveil, réduite pendant le sommeil lent, et presque absente pendant le sommeil paradoxal ([Hobson et al. 1975](#)). De plus, une variation dans l'activité tonique des neurones du LC prédit un changement d'état (voir *Chapitre 2 §2.1*) ([Aston-Jones and Bloom 1981b](#)). En plus de cette activité basale, on observe, pendant les phases d'éveil, **une activité phasique, ou transitoire, de plus haute fréquence (15 Hz) en réponse à certains stimuli** ([Foote et al. 1980](#); [Aston-Jones and Bloom 1981a](#)).

Ces bouffées de potentiels d'action sont suivies par une période de suppression de l'activité spontanée (200-500 ms) (Aston-Jones and Bloom 1981a; Clayton et al. 2004). L'activité phasique des neurones du LC est observée suite à la présentation d'un stimulus saillant ou pertinent dans la tâche (Foote et al. 1980; Aston-Jones et al. 1994). Une relation linéaire entre l'activité tonique, mimée grâce à l'injection d'agent pharmacologique dans la zone du LC, et le niveau de NA extra-cellulaire au niveau du PFC a été mise en évidence chez le rat (Berridge and Abercrombie 1999). Cependant l'impact de l'activité phasique sur la libération de NA reste encore mal connu. Une étude a montré que la stimulation prolongée du LC, avec des fréquences et un patron se rapprochant de l'activité phasique du LC, augmente la concentration de NA extra-cellulaire au niveau du PFC médian de façon plus importante que des stimulations mimant l'activité tonique (Florin-Lechner et al. 1996).

Populations de neurones du LC – Le LC a longtemps été décrit comme une population homogène de neurones provoquant une action commune et uniforme sur toutes ses régions cibles (Aston-Jones and Bloom 1981a; Loughlin et al. 1982; Schwarz et al. 2015). Un seul neurone du LC peut innervier des régions éloignées du cortex, par exemple le PFC et le cortex pariétal, suggérant ainsi un effet commun sur ses différentes cibles. Or, différents types de neurones ont été identifiés en fonction de leur morphologie (Swanson 1976; Grzanna and Molliver 1980), de leur projections (Loughlin et al. 1982) ou de l'expression de certaines neuropeptides (Holets 1988 ; voir pour revue Schwarz and Luo 2015). C'est le développement plus récent de nouvelles techniques d'étude qui a permis de mieux définir les populations de neurones composant le LC et de comprendre leurs fonctions. La plupart des études ont utilisé des traceurs rétrogrades afin d'identifier les régions cibles du LC (Chandler and Waterhouse 2012). Cependant, cette technique ne permet pas d'identifier les projections de chaque neurone individuellement. C'est donc l'utilisation d'une autre technique ("Multiplexed Analysis of Projections by Sequencing") qui a permis de montrer que les neurones du LC ont plusieurs patterns de projection : certains neurones projettent sur une cible unique alors que d'autres ont de multiples efférences (Kebschull et al. 2016). Une série d'étude a permis de mettre en évidence la spécificité des différentes populations du LC (Chandler et al. 2014; Waterhouse and Chandler 2016). Par exemple, il a été montré que les propriétés des neurones du LC diffèrent en fonction de la cible sur laquelle ils

projetent (Chandler et al. 2014b). Plus spécifiquement, les neurones noradrénergiques innervant le PFC médian et le cortex orbitofrontal (OFC) contiennent plus d'acide ribonucléique messager, présentent une fréquence plus élevée de décharge spontanée et sont plus sensibles au glutamate, comparé aux neurones projetant sur le cortex moteur (Chandler 2016). Il a également été montré que la quantité et la distribution des varicosités noradrénergiques diffèrent en fonction des régions cibles (Agster et al. 2013) : une densité plus importante est retrouvée au niveau du PFC (cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal) et du noyau ventral postérieur du thalamus comparé aux cortex moteur et somatosensoriel. Ces résultats suggèrent une modulation noradrénergique plus importante des fonctions dépendantes du PFC et des traitements sensoriels précoces dépendants du thalamus comparé aux traitements plus tardif effectués au niveau des cortex sensoriels. De plus, les différentes sous-régions du PFC (cortex orbitofrontal, PFC médian et cortex cingulaire antérieur) sont innervées par différentes populations de neurones du LC. Le LC serait donc capable de moduler indépendamment les différentes régions du PFC, sous-tendant différentes fonctions (Chandler and Waterhouse 2012; Chandler et al. 2013). **L'activation du LC provoquerait donc une libération de NA non-uniforme, permettant ainsi la modulation de différents aspects du comportement.** Il a par exemple été proposé que les neurones du LC projetant sur l'amygdale promeuvent les apprentissages aversifs alors que les neurones projetant sur le PFC médian diminuent cet apprentissage afin de permettre un comportement flexible (Uematsu et al. 2017). Les différentes populations de neurones semblent également présenter un patron d'activité spécifique. Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent, les neurones noradrénergiques du LC présentent une activité tonique et phasique, et l'activité phasique semble être observée suite à la présentation de stimuli différents en fonction des populations de neurones.

1.2. Efférences et Afférences du LC

Efférences du LC –Les projections du LC peuvent être divisées en trois voies : une voie descendante, qui innerve les noyaux moteurs du tronc cérébral, une voie cérébelleuse, qui innerve le cervelet et une voie ascendante innervant le néocortex, le mésencéphale, le

thalamus et le système limbique (Szabadi 2013) (*figure 9*). Le LC projette largement sur tout le néocortex (Amaral and Sinnamon 1977; Gatter and Powell 1977; Unnerstall et al. 1984; Aston-jones and Foote 1985; Séguéla et al. 1990). Ces larges projections incluent par exemple les cortex sensoriels primaires (Gatter and Powell 1977; Olpe et al. 1980; Adams et al. 1989; McLean and Waterhouse 1994; Edeline et al. 2011), le cortex frontal (Jones and Yang 1985; Séguéla et al. 1990; Devoto et al. 2005) et le cortex pariétal (Séguéla et al. 1990; Devoto et al. 2005). Le LC projette également sur les différents noyaux du thalamus (Amaral and Sinnamon 1977; Mason and Fibiger 1979; Jones and Yang 1985; Brun et al. 1993; Edeline et al. 2011; Zhang et al. 2016a) et vers le SC (Edwards et al. 1979; Kayama and Sato 1982; Li and Wang 2018; Li et al. 2018). Dans le cadre de ce travail, il est donc important de souligner que **le LC projette sur les différentes structures corticales et sous-corticales impliquées dans les processus attentionnels** (réseau fronto-pariétal, cortex sensoriels, thalamus et SC, voir *Chapitre 1 §4*).

Une organisation spécifique des neurones du LC en fonction de leurs projections, a été mise en évidence, grâce à l'utilisation de traceurs rétrogrades. De manière générale, les neurones projetant vers des régions du cerveau antérieur, tel que l'hippocampe et le septum, sont localisés dans la partie dorsale du LC, alors que les neurones projetant vers la moelle épinière ou le cervelet se trouvent dans la partie ventrale. Une organisation spécifique est également observée sur l'axe antéropostérieur : les neurones projetant au niveau de l'hypothalamus se trouvent dans la partie antérieure alors que les neurones projetant au niveau du cortex et de l'amygdale semblent plus dispersés dans le LC (Schwarz and Luo 2015). De plus, comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent on distingue différentes populations de neurones en fonction de leurs efférences.

Afférences du LC – Un grand nombre de récepteurs a été mis en évidence dans le LC, grâce à l'utilisation de ligands radioactifs, par immunohistochimie ou par hybridation *in situ* (Foote et al. 1983; Aston-Jones et al. 1991). Par exemple, des récepteurs cholinergiques muscariniques (Baghdoyan et al. 1994; Baghdoyan 1997), adrénergiques (Lee et al. 1998), dopaminergiques (Bouthenet et al. 1987), GABAergiques (Jones 1991) ou encore glutamatergiques (Luque et al. 1995), ont été identifiés. La plupart des connexions du LC se font de manière réciproque, le LC reçoit donc des informations des régions qu'il innerve. Un

grand nombre de régions sont donc capables de réguler l'activité des neurones du LC, tel que l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex frontal ou encore les cortex sensoriels primaires (Cedarbaum and Aghajanian 1978; Arnsten and Goldman-Rakic 1984; Luppi et al. 1995; Charney et al. 1998b; Horvath et al. 1999; Berridge and Waterhouse 2003; Schwarz et al. 2015; Aston-Jones and Waterhouse 2016). Une étude récente utilisant une nouvelle technique de traçage ("trans-synaptic rabies viral tracing") a mis en évidence plus d'une centaine de régions envoyant des afférences au LC. Il semblerait que chaque neurone du LC reçoit des entrées de 9 à 15 régions différentes, suggérant une intégration d'un grand nombre d'informations au niveau du LC (Schwarz et al. 2015). Il a été montré que le PFC est une source majeure d'afférences capables de moduler l'activité du LC (Arnsten and Goldman-Rakic 1984; Jodo et al. 1998). En effet, une stimulation du PFC dorsomédian ou prélimbique entraîne une activité phasique des neurones du LC (Jodo et al. 1998). **Le LC reçoit des informations provenant du cortex frontal, et est donc potentiellement influencé par les processus top-down de l'attention** (voir *Chapitre 1 §4*).

1.3. Les récepteurs noradrénergiques

La NA agit en se fixant sur des récepteurs, dits métabotropes, qui, contrairement aux récepteurs ionotropes, n'entraînent pas directement l'ouverture de canaux ioniques. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G intracellulaires qui vont, par l'intermédiaire de second messenger, provoquer une cascade de signalisations biochimiques. Grâce à ces mécanismes, la NA peut modifier les propriétés intrinsèques du neurone cible, comme par exemple la perméabilité des canaux ioniques transmembranaires (Hein 2006).

Plusieurs dizaines de récepteurs noradrénergiques ont été décrits. On distingue trois groupes de récepteurs noradrénergiques : les récepteurs α_1 , les récepteurs α_2 et les récepteurs β . Au sein de chacun de ces groupes, plusieurs sous-types de récepteurs ont été mis en évidence dans le système nerveux central : α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , $\alpha_{2A/D}$, α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 et β_3 (Molinoff PB 1984; Bylund et al. 1992, 1994; Civantos Calzada and Aleixandre de Artiñano 2001). La NA a deux modes d'action : une transmission synaptique classique et une transmission plus diffuse dans l'espace extracellulaire ("transmission de volume") (Agnati

et al. 2006). La transmission de volume correspond à la libération diffuse de NA dans l'espace extracellulaire, permettant ainsi une communication anatomiquement plus large mais également plus lente. Ceci explique que les récepteurs noradrénergiques soient retrouvés à plusieurs niveaux : sur les terminaisons post-synaptiques, les terminaisons présynaptiques mais également sur les cellules gliales et les vaisseaux sanguins (Cohen et al. 1997; Papay et al. 2006; Mitrano et al. 2014). Ces récepteurs ont été mis en évidence au niveau des neurones glutamatergiques mais également au niveau des interneurones (Liu et al. 2014), ainsi la NA est capable de moduler à la fois les synapses excitatrices (glutamate) et les synapses inhibitrices (GABA). À noter que les mécanismes d'action et les rôles des différents types de récepteurs restent mal définis, cependant certaines spécificités semblent émerger.

Récepteurs $\alpha 1$ – Les récepteurs $\alpha 1$ sont distribués largement dans le néocortex. Leur concentration est particulièrement importante au niveau de la couche V des cortex pariétal et frontal, chez le rat (Rainbow and Biegon 1983; Jones et al. 1985), et au niveau des couches superficielles (I, II, et III) du PFC, chez le singe (Goldman-Rakic et al. 1990). On retrouve également une concentration importante de récepteurs $\alpha 1$ au niveau de l'amygdale, du thalamus (en particulier au niveau du LGN) et des cortex moteur et somatosensoriel (Jones et al. 1985; Lidow et al. 1989). La NA, par l'intermédiaire de ces récepteurs, modulerait l'excitabilité des neurones cibles (Devilbiss and Waterhouse 2000). Par exemple, la stimulation des récepteurs $\alpha 1$, par l'administration de phényléphrine (agoniste $\alpha 1$), facilite la transmission synaptique au niveau du cortex somatosensoriel (Waterhouse et al. 1981) et du PFC médian (Luo et al. 2014). Cette facilitation au niveau du PFC serait médiée par les récepteurs $\alpha 1$ présynaptiques, qui entraîneraient une augmentation de la libération de glutamate, et par les récepteurs $\alpha 1$ post-synaptiques, qui permettraient de réduire le délai de décharge (Datta et al. 2019). Cependant, une stimulation trop importante de ces récepteurs entraîne, à l'inverse, une diminution des décharges des neurones post-synaptiques, processus qui entrerait en jeu lors de la réponse au stress (Datta et al. 2019). Les récepteurs $\alpha 1$ vont donc avoir un rôle différent en fonction de la quantité de NA libérée mais également en fonction de la cellule et de la synapse dans laquelle ils se trouvent. Il a été montré que la NA, par son action sur les récepteurs $\alpha 1$, inhibe les synapses excitatrices connectant un neurone pyramidal à un interneurone mais

pas celles connectant deux neurones pyramidaux (Wang et al. 2007). Les mécanismes d'action de ces récepteurs restent encore à approfondir, cependant un consensus semble émerger sur leur rôle fonctionnel. Situés au niveau des cortex sensoriels ou du thalamus (en particulier le LGN), les récepteurs $\alpha 1$ augmenteraient l'excitabilité des neurones afin d'améliorer la transmission du signal (Rogawski and Aghajanian 1982; Devilbiss and Waterhouse 2000; Navarra et al. 2013). Au niveau du PFC (médian et dorso-latéral), la stimulation des récepteurs $\alpha 1$, dans des conditions basales, augmente l'excitabilité afin d'améliorer certaines fonctions du PFC (attention soutenue et flexibilité cognitive). À l'inverse lors de la libération d'une forte concentration de NA, par exemple lors d'un stress, ils diminuent l'excitabilité des neurones du PFC et diminuent l'efficacité de la mémoire de travail. Il est proposé que ces deux effets opposés des récepteurs $\alpha 1$, augmenter et diminuer l'excitabilité, impliquent deux sous-types différents de récepteurs ($\alpha 1d$ et $\alpha 1a$, respectivement) (Datta et al. 2019).

Récepteurs $\alpha 2$ – Les récepteurs $\alpha 2$ se situent principalement au niveau des couches superficielles I et III du néocortex, incluant le cortex pariétal, frontal, temporal et le PFC (Goldman-Rakic et al. 1990), et dans les couches III et IV des aires visuelles (Pascual et al. 1992). Une forte concentration de récepteurs $\alpha 2$ a été observée au niveau du LC (Chamba et al. 1991; Pascual et al. 1992). La NA aurait une affinité plus forte pour les récepteurs $\alpha 2$ comparé aux récepteurs $\alpha 1$ (O'Rourke et al. 1994). Cette topographie a amené certains auteurs à proposer qu'un taux de NA modéré ciblerait essentiellement les récepteurs $\alpha 2$, alors qu'une libération importante de NA, par exemple lors d'un stress (Charney et al. 1998a), recruterait les récepteurs $\alpha 1$ (Ramos and Arnsten 2007). Les récepteurs $\alpha 2$ peuvent être situés sur le neurone noradrénergique lui-même, permettant alors une régulation de la transmission noradrénergique ("autorécepteur") (Starke 2001). Situés au niveau somato-dendritique, les autorécepteurs inhibent l'activité neuronale (Huang et al. 2012), alors que situés au niveau des terminaisons axonales, ils inhibent la libération de NA (Starke 2001). Les récepteurs $\alpha 2$ sont également présents au niveau des terminaisons d'autres neurones ("hétérorécepteurs") (Starke 2001; Gilsbach and Hein 2012). Ces hétérorécepteurs ont été retrouvés sur les terminaisons de neurones sérotoninergiques, dopaminergiques, glutamatergiques et cholinergiques. Au niveau du PFC, les récepteurs $\alpha 2$ ont, de manière générale, une action excitatrice. Il a été montré qu'au niveau du PFC dorso-

latéral leur stimulation augmente la décharge des neurones cibles, renforçant ainsi l'efficacité des connexions de ce réseau (Wang et al. 2007; Arnsten et al. 2012a). Au niveau des cortex sensoriels, l'effet des récepteurs $\alpha 2$ est moins connu, mais ils semblent être capables de moduler le traitement des informations sensorielles (Arnsten 2000).

Récepteurs β – Les récepteurs β se situent principalement au niveau des couches I et III du néocortex, et dans les ganglions de la base (noyau caudé et putamen) et l'hippocampe (Pazos et al. 1985; Wanaka et al. 1989; Paschalis et al. 2009), et dans la couche III du PFC (Goldman-Rakic et al. 1990). On retrouve également une concentration importante de récepteurs β dans le cervelet (Wamsley et al. 2011). La NA aurait une affinité plus faible pour les récepteurs β comparé aux récepteurs α (Ramos and Arnsten 2007). La NA, en agissant sur les récepteurs β , semble avoir une action aussi bien excitatrice (Huang et al. 1996; Ferry et al. 1997; Buffalari and Grace 2007) qu'inhibitrice (Pluteanu et al. 2002) sur les neurones cibles. Cependant, une forte concentration de récepteurs est retrouvée au niveau des interneurons (Aoki et al. 1998) et des cellules gliales (Hansson and Rönnbäck 1991), l'effet de la NA résultant de son action sur les récepteurs β serait donc principalement une augmentation de l'inhibition (Waterhouse et al. 1982; Sessler et al. 1989; Llano and Gerschenfeld 1993; Devilbiss and Waterhouse 2000). Au niveau des cortex sensoriels, du thalamus et du PFC médian, les récepteurs β augmenteraient l'inhibition afin de diminuer l'activité spontanée des neurones (Devilbiss and Waterhouse 2000; Liu et al. 2014).

Comme nous l'avons décrit, il existe une grande hétérogénéité dans la distribution des récepteurs noradrénergiques (Rainbow and Biegon 1983; Rainbow et al. 1984; McCune et al. 1993; Nicholas et al. 1993a, 1993b; Pieribone et al. 1994), ce qui permettrait à la NA d'avoir des effets post-synaptiques sensiblement différents en fonction des récepteurs et des régions ciblées.

1.4. Les transporteurs noradrénergiques

Les transporteurs noradrénergiques (NAT) appartiennent à la famille des transporteurs NA^+/Cl^- dépendants, ils sont situés sur la membrane des neurones

noradrénergiques et permettent de réguler la quantité de NA extra-cellulaire (Blakely et al. 1994). Ce mécanisme de recapture est essentiel afin de prévenir une trop forte augmentation de NA dans la fente synaptique et constitue le mécanisme principal permettant l'arrêt de la transmission noradrénergique. Les NATs sont retrouvés dans l'ensemble du cerveau, mais ils sont particulièrement nombreux au niveau du LC, du thalamus et de l'amygdale (Schou et al. 2003, 2004; Smith et al. 2006). À noter que différents neurotransmetteurs et hormones sont capables de réguler l'expression ou le fonctionnement des NATs, par exemple l'ACh, le GABA, ou même la NA elle-même (Mandela and Ordway 2006). Les NATs semblent être impliqués dans plusieurs maladies neuropsychiatriques, par exemple le TDAH (Zhou 2004; Ramoz et al. 2009; Sigurdardottir et al. 2019). Des traitements ciblant essentiellement les NATs ont donc été développés pour soulager les troubles de l'attention. Par exemple, il a été montré que l'administration d'atomoxétine, un inhibiteur des NATs, permet de diminuer la sévérité des symptômes chez les enfants TDAH (Michelson et al. 2001). C'est cette molécule, l'atomoxétine, que nous avons choisi d'utiliser afin de tester l'effet d'une augmentation de la transmission noradrénergique dans des tâches attentionnelles (voir Chapitre 3).

2. Mécanismes d'action du système noradrénergique

2.1. Noradrénaline et transition entre les différents états d'éveil

Transition entre les différents états d'éveil – Depuis de nombreuses années, le système noradrénergique est décrit pour son rôle dans la transition entre les différents états d'éveil, comprenant les différents stades allant de la somnolence à l'hypervigilance (Berridge 2008). Les neurones du LC présentent une activité différente en fonction du niveau d'éveil : l'activité est plus importante pendant l'éveil (taux de décharge plus élevé) et l'activité est réduite pendant le sommeil (Aston-Jones and Bloom 1981a). L'activation du LC (injection d'un agent cholinergique au niveau du LC, le bethanechol) entraîne le passage d'un signal EEG synchronisé, à oscillation lente et de grande amplitude, spécifique aux phases de sommeil lent, à un signal désynchronisé, rapide et de faible amplitude, spécifique aux phases d'éveil, chez le rat anesthésié (Berridge and Foote 1991). Cette activation

cérébrale est supprimée si l'activation du LC est précédée d'une injection d'agents diminuant la transmission noradrénergique (injection systémique d'un $\alpha 2$ agoniste, la clonidine ou d'un β antagoniste, le propranolol) (Berridge and Foote 1991). Les résultats inverses, c'est-à-dire une inactivation cérébrale, sont retrouvés lors d'une inactivation du LC (injection d'un $\alpha 2$ agoniste, la clonidine, au niveau du LC) (Berridge et al. 1993). Cette modulation du niveau d'éveil serait médiée par une influence excitatrice du LC sur les neurones impliqués dans le maintien de l'éveil, comme par exemple les neurones du thalamus ou les neurones cholinergiques du télencéphale basal (McCormick 1989; Jones 2004). L'utilisation de l'optogénétique a permis de confirmer le rôle essentiel du système noradrénergique dans la transition entre les différents niveaux d'éveil. Carter et ses collaborateurs ont montré qu'une photostimulation du LC durant la phase de sommeil lent provoque en quelques secondes une transition vers l'état d'éveil chez le rat (Carter et al. 2010). De plus, une photostimulation du LC pendant la phase d'éveil modifie la locomotion de l'animal en fonction du mode de stimulation, tonique (stimulation constante à 3 Hz) ou phasique (stimulation intermittente à 10 Hz).

Modulation des performances pendant l'éveil – Des enregistrements électrophysiologiques chez le singe, pendant la réalisation d'une tâche de discrimination, montre une activation phasique des neurones du LC lors de la présentation de la cible (Aston-Jones et al. 1994). L'activité phasique précède de 200ms la réponse comportementale, ainsi le LC serait impliqué dans la détection de stimuli liés à la réponse comportementale (Aston-Jones et al. 1994; Clayton et al. 2004). De plus, lorsque la cible et le distracteur sont inversés, les neurones cessent de répondre à l'ancienne cible et répondent à la nouvelle (Aston-Jones et al. 1997). Ces études ont donc mis en évidence que les neurones du LC répondent, par une activation phasique, sélectivement à la présentation de stimuli saillants ou pertinents dans la tâche. Aston-Jones et ses collaborateurs montrent également que les réponses phasiques du LC, évoquées par la cible, sont absentes pendant les périodes de faible performance, c'est-à-dire lorsque l'animal ne répondait plus sélectivement à la cible (taux de go incorrecte élevé) (Aston-Jones et al. 1994).

Il existerait un lien entre l'activité phasique, c'est-à-dire les bouffées de potentiel d'action, l'activité tonique, c'est-à-dire l'activité spontanée, et les performances

comportementales qui dépendrait du niveau d'éveil (Yerkes and Dodson 1915). Il a été proposé qu'un niveau de décharge tonique trop faible ou trop élevé correspondrait à différents états d'éveil (de la somnolence à une distractibilité élevée), dans lesquels on observe une diminution de l'activité phasique en réponse aux stimuli et donc des performances faibles. Ce serait lorsque l'activité tonique est à un niveau intermédiaire que les réponses phasiques évoquées par les stimuli seraient maximales et que les performances seraient optimales. La corrélation entre les performances et patron d'activité suivrait donc une courbe en U-inversé, ainsi les décharges neuronales correspondraient à différents états attentionnels (d'un état d'alerte à un état de somnolence) (figure 10).

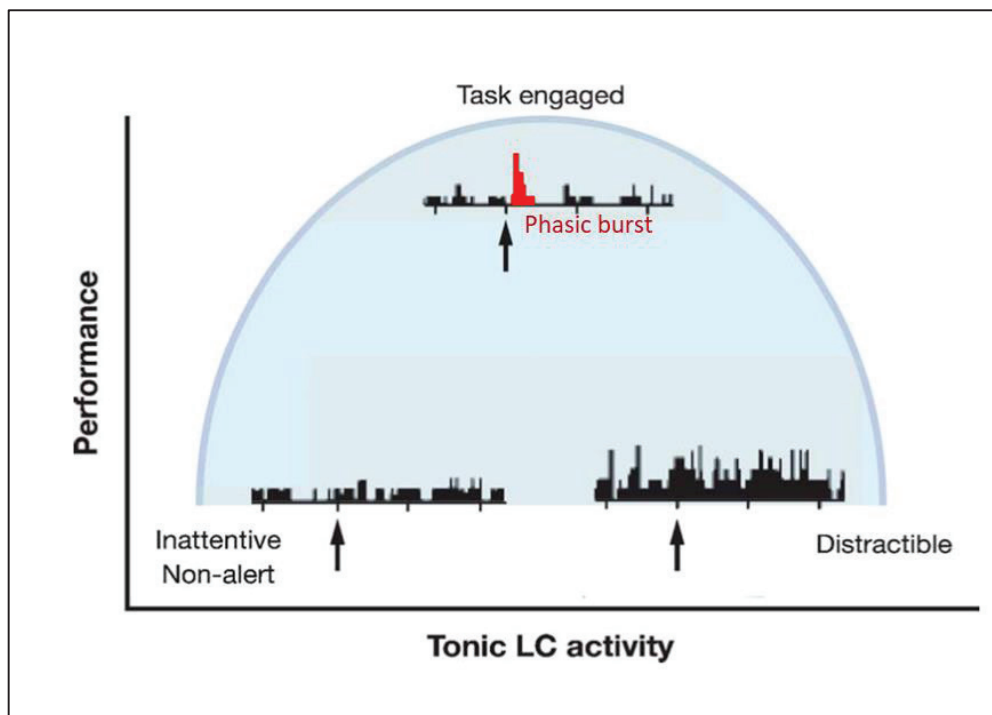


Figure 10. Relation en U-inversé entre l'activité tonique du LC et les performances. Les performances sont faibles lorsque les décharges toniques sont trop faibles ou trop élevées car l'animal est somnolent ou au contraire distrait. Les performances sont optimales lorsque que le niveau d'activité tonique est intermédiaire et permet donc des décharges phasiques lors de l'apparition d'un stimulus (flèche). Figure adaptée de (Aston-Jones and Cohen 2005a).

2.2. Modification des réseaux neuronaux

Plusieurs mécanismes d'action de la NA semblent être à l'origine d'une modification du comportement : une amélioration du traitement de l'information sensorielle, une modification de l'activité du réseau fronto-pariétal avec en particulier une modification de la connectivité fonctionnelle au niveau du PFC et une modification de l'activité synchrone des populations de neurones.

Amélioration du traitement de l'information sensorielle – De très nombreuses études ont montré un impact de la NA sur le traitement de l'information sensorielle, et ce pour plusieurs modalités sensorielles (vision, audition, odorat...) (voir pour revue [Waterhouse and Navarra 2019](#)). Comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre, le traitement sensoriel s'effectue à plusieurs niveaux : un traitement sous-cortical (thalamus) et un traitement cortical (cortex sensoriels). Il existe des preuves d'un impact de la NA sur ces différents niveaux de traitement de l'information sensorielle.

Augmentation du rapport signal sur bruit – Que ce soit au niveau thalamique ou cortical, l'augmentation de l'excitabilité des neurones cibles serait médiée par l'action de la NA sur les récepteurs $\alpha 1$ ([Rogawski and Aghajanian 1980a, 1982](#); [Kayama 1985](#); [Govindaiah and Cox 2006](#)) libérée grâce à l'activité phasique du LC ([Vazey et al. 2018](#)). À l'inverse, la NA par son action sur les récepteurs β est également capable de diminuer l'excitabilité, par son action sur les neurones glutamatergiques et/ou d'augmenter l'inhibition, par son action sur les interneurons inhibiteurs ([Foote et al. 1975](#); [Devilbiss and Waterhouse 2000](#)). **La NA aurait donc une double action au niveau thalamique et cortical, en diminuant l'activité spontanée des neurones ("bruit") et en augmentant la réponse évoquée par un stimulus ("signal")** ([Devilbiss and Waterhouse 2000](#)). On parle alors d'**augmentation du rapport signal sur bruit (SNR)**, qui permettrait un traitement plus efficace des informations sensorielles et participerait au processus de sélection de l'information à traiter (figure 11).

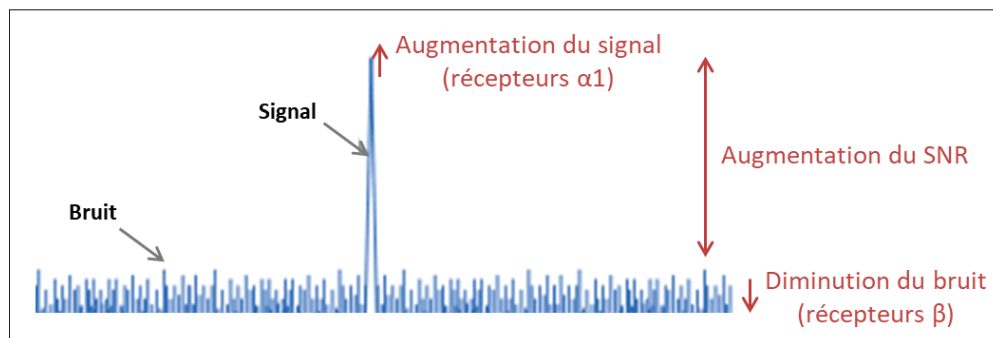


Figure 11. Représentation de l'augmentation du rapport signal sur bruit médiée par la NA. La NA augmente le rapport signal sur bruit en augmentant la réponse évoquée par les stimuli (signal) et en diminuant l'activité spontanée des neurones (bruit), ainsi la NA améliore le traitement de l'information sensorielle.

NA et thalamus – Des études *in vitro* ont montré que l'application de NA sur des cellules du thalamus modifie l'excitabilité des cellules (McCormick and Prince 1988; Varela 2014). De plus, l'application de NA faciliterait les transmissions thalamocorticales par rapport aux transmissions intracorticales (Favero et al. 2012). Autrement dit, la NA favoriserait l'arrivée des informations provenant du thalamus, donc les informations sensorielles, au niveau cortical. Ce mécanisme pourrait être impliqué dans l'amélioration de la détection des stimuli saillants grâce à la NA. Des études *in vivo*, chez le rat ont confirmé l'influence de la NA sur le thalamus. La stimulation du LC ou l'application de NA au niveau du LGN chez le rat anesthésié augmente les réponses évoquées par une stimulation électrique du chiasma optique (Rogawski and Aghajanian 1980b, 1980a; Kayama 1985). De même, l'activité évoquée par un stimulus visuel est augmentée (augmentation de la vitesse et de la force de transmission) suite à une injection systémique d'atomoxétine (inhibiteur des NATs) chez le rat anesthésié (Navarra et al. 2013). De plus, l'activité spontanée du thalamus est réduite suite à l'infusion de NA, chez le rat anesthésié, alors que l'activité évoquée par une stimulation est maintenue (Hirata et al. 2006). Une étude récente réalisée chez le rat éveillé a mis en relation cette modulation de l'activité du thalamus, grâce à la NA, avec une amélioration des performances comportementales dans une tâche de détection d'un signal visuel (Navarra et al. 2017). Ainsi, grâce à la NA, le thalamus filtrerait de façon plus fine l'information sensorielle avant de la relayer aux cortex sensoriels (Castro-Alamancos 2002a, 2002b; McAlonan et al. 2008; Bezudnaya and Castro-Alamancos 2014; Castro-Alamancos and Gulati 2014).

NA et cortex sensoriels – Au niveau cortical, la NA est également capable de moduler l'activité neuronale afin de modifier le traitement de l'information sensorielle. Par exemple, la NA facilite l'excitabilité des neurones du cortex somatosensoriel (Waterhouse et al. 1981), et augmente la réponse évoquée par un stimulus pertinent (Waterhouse et al. 1998). Au niveau du cortex visuel, l'administration locale de NA augmente la réponse évoquée par une stimulation et modifie la structure du champ récepteur de certains neurones : sous influence noradrénergique, certains neurones répondent à des stimuli auxquels ils ne répondaient pas auparavant (Waterhouse et al. 1990). Chez l'Homme sain, l'administration systémique d'atomoxétine (prise de comprimé par voie orale), augmente l'excitabilité du cortex visuel mesurée par électroencéphalographie (Höffken et al. 2012). De plus, la NA diminue l'activité spontanée des neurones du bulbe olfactif (Manella et al. 2017), du cortex visuel (Waterhouse et al. 1990), du cortex piriforme (Hasselmo et al. 1997) ou encore du cortex auditif (Foote et al. 1975).

Influence sur le réseau fronto-pariétal – Comme nous l'avons décrit précédemment, le réseau fronto-pariétal est essentiel dans les processus attentionnels (voir Chapitre 1, §4). Une étude de TEP a mis en évidence une activation simultanée du réseau fronto-pariétal (cingulaire antérieur, gyrus frontal moyen, lobe pariétal inférieur), du thalamus (incluant le pulvinar) et de la région du tronc cérébral, contenant le LC, lorsque les sujets répondaient rapidement à l'apparition d'une cible visuelle (fréquence d'apparition irrégulière : 1 stimulus toutes les 3 à 5 sec)(Sturm et al. 1999). Plus récemment, une étude d'IRMf a testé l'implication du LC dans une tâche impliquant des processus attentionnels : la tâche de stroop (Köhler et al. 2016). Dans cette tâche, les sujets doivent reporter le plus rapidement possible la couleur dans laquelle est écrit un mot qui lui-même désigne une couleur. Deux conditions sont présentées aux sujets : congruent, dans ce cas le mot désigne la couleur dans laquelle il est écrit (par exemple le mot rouge est écrit en rouge), et incongruent, dans ce cas la couleur désignée par le mot est différente de la couleur dans laquelle il est écrit (par exemple le mot rouge écrit en vert). Ainsi, la condition congruente implique de refreiner la réponse automatique qui est la lecture du mot en faveur d'une réponse moins automatique (déterminer la couleur de l'encre) (Stroop 1935). Cette tâche nécessite donc un contrôle exécutif important afin de gérer le conflit entre la réponse automatique et la réponse demandée. En utilisant cette tâche couplée à l'IRMf, les

auteurs ont montré une augmentation de l'activation de la région du LC en condition incongruente comparé à la condition congruente, autrement dit ils ont montré que l'activation de la région du LC dépend du niveau d'interférence de la tâche. De plus, ils ont mis en évidence une augmentation de connectivité fonctionnelle entre le LC et le PFC (dorso-latéral et ventro-latéral) mais également entre le LC et le lobe pariétal dorsal au cours de la tâche (Köhler et al. 2016). Des études combinant la neuroimagerie et la modulation pharmacologique ont montré que la NA modifie la connectivité fonctionnelle au sein du réseau fronto-pariétal (Coull et al. 1999; de Haes et al. 2007; Guedj, et al. 2017b; Hernaus et al. 2017). Par exemple, Hernaus et ses collaborateurs ont utilisé une tâche impliquant une charge importante de mémoire de travail : tâche "n-back" (Gevins and Cuttillo 1993). Dans cette tâche les sujets doivent détecter l'apparition d'une cible ; la cible correspond à une lettre lorsque celle-ci est la même que celle présentée un, deux ou trois essais précédents (1-back, 2-back ou 3-back). Les auteurs ont montré que l'activité du réseau fronto-pariétal est augmentée lors de la réalisation de cette tâche, comparé à une tâche contrôle dans laquelle les sujets doivent détecter l'apparition d'une lettre cible (le X). Suite à l'injection d'atomoxétine (inhibiteur de la recapture qui augmente la transmission noradrénergique), la connectivité fonctionnelle du réseau fronto-pariétal est renforcée lors des essais avec une charge importante de mémoire de travail (2-back et 3-back), comparé à la tâche contrôle (Hernaus et al. 2017). Récemment, nous avons montré que l'injection d'atomoxétine chez le singe au repos, entraîne une réorganisation des réseaux cérébraux avec un rôle particulier du réseau fronto-pariétal. En effet, la corrélation négative entre le LC et le réseau fronto-pariétal observée en condition contrôle (injection intra-musculaire de solution saline), devient positive suite à l'augmentation de la transmission noradrénergique (injection intra-musculaire d'atomoxétine), ce qui suggère que le LC, en lien avec le réseau fronto-pariétal, pourrait être à l'origine de cette réorganisation (voir *Chapitre 7* : Guedj, et al. 2017b). Il est proposé que le LC modulerait le réseau fronto-pariétal afin de modifier le niveau d'engagement dans la tâche et donc les performances dans des tâches de mémoire de travail (Unsworth and Robison 2017).

Modification de la connectivité fonctionnelle du PFC – Le réseau fronto-pariétal qui est essentiel au processus attentionnel comprend le PFC qui serait plus spécifiquement

impliqué dans les processus top-down. Plusieurs études ont mis en évidence un rôle particulier de la NA au niveau du PFC.

Le PFC dorsolatéral est par exemple impliqué dans la mémoire de travail c'est-à-dire le maintien et la manipulation de l'information à court terme. Des études d'électrophysiologie chez le singe ont mis en évidence des microcircuits sous-tendant la mémoire de travail spatiale (Goldman-Rakic 1995). Dans les tâches de mémoire de travail spatiale, les animaux doivent se souvenir d'une position spatiale pendant un certain délai. Au sein des microcircuits du PFC, les neurones avec des propriétés spatiales similaires présentent une activité soutenue pendant le délai de rétention, et à l'inverse les neurones avec des propriétés spatiales différentes sont inhibés (figure 12).

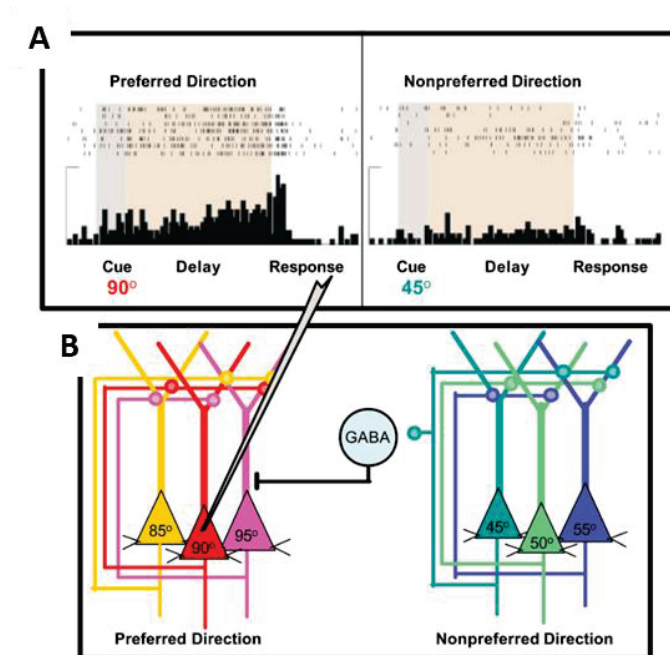


Figure 12. Bases cellulaires de la mémoire de travail. (A) enregistrement d'un neurone dont le maintien de l'activité pendant la période de délai dépend de la position spatiale de l'indice. (B) représentation schématique du réseau de cellules pyramidales au sein du PFC pendant une tâche de mémoire de travail: les neurones avec des propriétés spatiales similaires (direction préférée) s'engagent dans une excitation récursive pour maintenir les informations en mémoire (augmentation du taux de décharge) pendant la période de délai en l'absence de stimuli. Les interneurones GABAergiques inhibent l'activation des neurones codant la direction non-préférée. Figure extraite de Ramos and Arnsten 2007.

La NA, par son action sur les récepteurs $\alpha 2$, permet une amélioration des performances dans des tâches de mémoire de travail (Ramos and Arnsten 2007). Un blocage des récepteurs $\alpha 2$ (injection systémique de Yohimbine, un antagoniste $\alpha 2$) entraîne une diminution de la fréquence de décharge des neurones du PFC pendant le délai, détériorant ainsi les performances de mémoire de travail (Li and Mei 1994; Li et al. 1999). A l'inverse une injection systémique d'un agoniste $\alpha 2$ (clonidine ou guanfacine) entraîne une augmentation de la fréquence de décharge neuronale pendant le délai et donc une amélioration des performances (Li et al. 1999; Wang et al. 2007). Wang et ses collaborateurs ont montré que pendant le délai, les neurones codent une direction spécifique : leur direction préférée. La NA par son action sur les récepteurs $\alpha 2$ augmente la fréquence de décharge des neurones pendant le délai mais seulement pour la direction préférée (Wang et al. 2007). Ainsi la NA permettrait d'augmenter le signal au sein des microcircuits du PFC et donc d'améliorer la mémoire de travail (Arnsten 2010; Arnsten et al. 2012a). À noter qu'une interaction forte existerait entre les systèmes noradrénergique et dopaminergique au niveau du PFC. La NA serait responsable de l'augmentation du signal, alors que la dopamine entraînerait une diminution du bruit, en supprimant les décharges pour les directions non préférées (Arnsten 2007). Les récepteurs $\alpha 2$ amélioreraient donc les fonctions du PFC alors que les récepteurs $\alpha 1$ détérioreraient ces fonctions. Il est proposé que les récepteurs $\alpha 1$, qui ont une plus faible affinité pour la NA, entrent en jeu lors d'une trop forte libération de NA, par exemple lors d'un stress, entraînant une suppression de l'activité neuronale (Arnsten 2009). Cependant, une étude récente a montré que les récepteurs $\alpha 1$ peuvent également augmenter l'activité neuronale dans des conditions basales (niveau modéré de NA), par leur action sur les neurones présynaptiques (Datta et al. 2019). De même, il a été montré qu'un antagoniste des récepteurs $\alpha 1$ (injection systémique de prazosin) détériore les performances dans une tâche de shift attentionnel, nécessitant de réorienter son attention vers un stimulus auparavant non-pertinent (Berridge et al. 2012). Pour résumer, au niveau du PFC, la NA, par son action sur les différents récepteurs, modulerait différents aspects des fonctions cognitives (Berridge and Spencer 2016a). **La NA, par son action sur les récepteurs $\alpha 2$, améliorerait la mémoire de travail alors que l'action de la NA sur les récepteurs $\alpha 1$ permettrait une amélioration de la flexibilité cognitive dans des conditions basales ou une**

détérioration de la mémoire de travail dans des conditions de stress. Le rôle des récepteurs β au niveau du PFC reste encore mal connus et sont souvent décrit comme n'impactant pas les fonctions du PFC (Arnsten 2000). Cependant une étude a montré que l'injection d'un antagoniste β_1 (Betaxolol) au niveau du PFC améliore les performances de mémoire de travail chez le rat et le singe (Ramos et al. 2005).

Impact sur les rythmes cérébraux – Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédant (voir *Chapitre 1, §4.2*), la communication entre les différentes aires cérébrales est sous-tendue par l'activité oscillatoire des populations de neurones. Plusieurs travaux ont montré un impact de la NA sur ces rythmes oscillatoires, ce qui pourrait constituer l'un des mécanismes d'action du système noradrénergique (Guedj et al. 2017). Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent, le système noradrénergique est impliqué dans la transition entre les différents états d'éveil et modifie l'activité corticale. Il a été montré qu'une activation du LC, par injection d'un agoniste cholinergique (bethanechol, Adams and Foote 1988) au niveau du LC, modifie l'activité corticale, en promouvant le passage d'un signal EEG synchronisé à un signal désynchronisé chez le rat anesthésié (figure 13, Berridge and Foote 1991). Les résultats inverses sont observés lors d'une inhibition du LC par injection d'un agoniste α_2 (clonidine) au niveau du LC (Berridge et al. 1993). Cet effet serait médié par une action sur les récepteurs β (Berridge and Foote 1991; Berridge and Wifler 2000) et α_2 (Manns et al. 2003). Plus récemment, il a été montré qu'une stimulation électrique du LC, mimant l'activité phasique évoquée par un stimulus saillant, augmente ou inhibe l'activité de différentes populations de neurones du PFC médian (Marzo et al. 2014). De la même façon, il a été montré que l'activité des neurones du LC, spontanée ou évoquée par une stimulation sensorielle, est associée à une augmentation transitoire des oscillations gamma au niveau du PFC médian chez le rat (enregistrement des potentiels de champ locaux), suggérant que le LC est capable de modifier rapidement l'état d'excitation du cortex (Neves et al. 2018). Un effet similaire a été mis en évidence au niveau du cortex somatosensoriel primaire (Safaai et al. 2015).

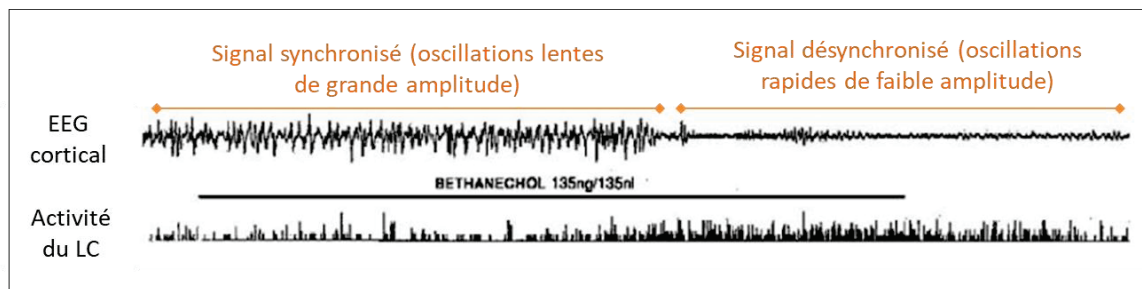


Figure 13. Relation entre l'activité du LC et le signal EEG mesuré au niveau cortical. L'activité du LC est augmentée grâce à l'infusion de Bethanechol (agoniste cholinergique), ce qui entraîne une diminution de l'amplitude et une augmentation de la fréquence du signal EEG au niveau cortical. Figure adaptée de [Berridge and Waterhouse 2003](#).

En conclusion, nous avons montré dans cette partie que la NA impacte à la fois l'activité des cortex sensoriels et du thalamus, autrement dit le traitement de l'information sensorielle à différents niveaux, mais également au niveau du réseau fronto-pariétal. Ainsi le système noradrénergique a la possibilité de moduler les différentes structures impliquées dans les processus attentionnels (voir *Chapitre 1 §4.1*). De plus la NA est capable de moduler l'activité oscillatoire des populations de neurones, processus permettant la communication entre les différentes structures impliquées dans les processus attentionnels (voir *Chapitre 1 §4.2*).

2.3. Modulation indirecte de l'activité neuronale

Comme nous l'avons rapidement évoqué précédemment (voir *Chapitre 2, §1.3*), les récepteurs noradrénergiques se trouvent au niveau des neurones mais également au niveau des autres cellules présentes dans le cerveau ([Cohen et al. 1997](#); [Papay et al. 2006](#); [Mitrano et al. 2014](#), voir pour revue : [O'Donnell et al. 2012](#)).

Noradrénaline et cellules gliales – Tous les types de récepteurs noradrénergiques sont retrouvés au niveau des astrocytes ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et β) ([Hertz et al. 2010](#)). Les récepteurs $\alpha 1$ améliorent la recapture du glutamate par les astrocytes, ce qui permet une meilleure résolution temporelle de la transmission glutamatergique ([Fahrig 1993](#); [Hertz et al. 2010](#)).

Les récepteurs α_2 augmentent la production de glycogène¹ (Hertz et al. 2010), ce qui permettrait une production d'énergie plus rapide en cas de besoin (Shulman et al. 2001). Les récepteurs β , quant à eux, augmentent la glycogénolyse² (Hertz et al. 2010; Dong et al. 2012) lors de l'activité neuronale. **La NA, par son action sur les différents récepteurs, permettrait donc d'optimiser le rôle de support de l'activité neuronale exercée par les astrocytes** (O'Donnell et al. 2015). La NA module également l'activité des cellules microgliales, par exemple en augmentant leur migration et leur prolifération (Fujita et al. 1998; Heneka et al. 2010) ou encore en diminuant l'expression de TNF α (Mori et al. 2002; Färber et al. 2005), facteur qui serait impliqué dans des processus de plasticité (LTP, LTD mais également "synaptic scaling") (Turrigiano 2008). La NA peut donc moduler de façon indirecte l'activité neuronale, et ce type de modulation pourrait concerner d'avantage la mémorisation à long terme.

Noradrénaline et flux sanguin cérébral – Plusieurs études ont montré que la NA modifie le flux sanguin cérébral (Raichle et al. 1975; Cohen et al. 1997; Toussay et al. 2013), ce qui permettrait d'ajuster le taux d'oxygène et de glucose en fonction de l'activité neuronale (Hamel 2006; Lecrux et al. 2019). Une étude récente a montré qu'une modification de la transmission noradrénergique, chez la souris, modifie la réponse hémodynamique, mesurée par imagerie optique des signaux intrinsèque³, et évoquée par une stimulation de la patte, au niveau du cortex sensoriel (Bekar et al. 2012). Plus spécifiquement, les auteurs ont observé une meilleure synchronisation et une meilleure précision spatiale de la réponse hémodynamique avec la stimulation, suite à l'administration d'un antagoniste α_2 (atipamezole). De plus, si la stimulation de la patte de la souris est suivie par la stimulation d'une autre patte, on observe que l'atipamezole permet une meilleure redistribution du flux sanguin. En effet, grâce à l'augmentation de la transmission noradrénergique, la réponse hémodynamique à la première stimulation prend fin plus rapidement et la réponse hémodynamique correspondant à la deuxième stimulation est observée de façon plus précise, temporellement et spatialement. Cette étude

¹ Le glycogène est un polymère du glucose utilisé afin de stocker l'énergie dans les cellules.

² La glycogénolyse est la production de glucose à partir du glycogène afin de fournir l'énergie nécessaire pour le fonctionnement des cellules.

³ Méthode d'imagerie permettant de mesurer les changements hémodynamiques avec une résolution spatiale et temporelle élevée. Cette méthode utilise les différentes propriétés d'absorption de la lumière par l'hémoglobine en fonction de son oxygénation (Zepeda et al. 2004).

suggère que **la NA permettrait d'optimiser le couplage entre le flux sanguin et la demande énergétique due à l'activité neuronale**. On peut alors imaginer que la NA, par cette modulation indirecte de l'activité neuronale, pourrait optimiser la redistribution des ressources nécessaires en fonction des stimuli extérieurs.

3. Rôle de la noradrénaline sur les fonctions cognitives et modèles théoriques

3.1. Modèles théoriques

Le système noradrénergique est capable d'influencer de nombreuses réponses comportementales, ce qui a amené plusieurs auteurs à proposer différents rôles et mécanismes d'action de la NA dans le comportement.

Balance entre exploitation et exploration – D'après le modèle proposé par Aston-Jones et Cohen ("Adaptive gain theory", [Aston-Jones and Cohen 2005a](#)), le système noradrénergique permettrait d'ajuster le comportement entre l'exploitation des sources connues de récompense et l'exploration de l'environnement à la recherche d'opportunités de plus grande valeur ou plus stables. Ainsi la NA permettrait d'optimiser le comportement, c'est-à-dire de réduire la balance cout/bénéfice, en fonction de l'utilité, c'est-à-dire les bénéfices nets obtenus dans la tâche. Cet ajustement serait médié par les deux modes d'activité des neurones du LC : l'activité tonique et l'activité phasique (voir *Chapitre 1, §1.2*) ([Usher et al. 1999](#)). En mode tonique, l'activité spontanée du LC est élevée alors que les bouffées d'activité phasique sont rares, voir absentes : le comportement est alors désorganisé ([Rajkowski et al. 1994](#)). Ce mode d'activité faciliterait la flexibilité comportementale, qui peut être interprétée comme une réorientation de l'attention, et l'exploration d'opportunités alternatives ([Kane et al. 2017](#); [Cope et al. 2019](#)). À l'opposé, le mode d'activité phasique du LC serait impliqué dans les comportements orientés vers un but en agissant comme un filtre des stimuli non-pertinents. En effet, l'activité phasique des neurones du LC est observée lors de la présentation de stimuli saillants ou pertinents dans la tâche ([Aston-Jones et al. 1997](#)). Le passage d'un mode d'activité à l'autre serait induit par

un changement de couplage électrotonique¹ des neurones du LC (Usher et al. 1999). Plus précisément, une élévation du couplage électrotonique entraînerait une synchronisation de l'activité des neurones du LC, ce qui favoriserait le mode d'activité phasique du LC. À l'opposé, une diminution du couplage diminuerait la cohérence de décharge des neurones, favorisant ainsi le mode d'activité tonique du LC. Ce modèle met également en relation le niveau de couplage électrotonique, et donc le mode d'activité du LC, avec les performances dans une tâche de discrimination. D'après ce modèle, l'activité tonique du LC jouerait un rôle dans l'optimisation des performances à travers les tâches, en favorisant un désengagement de la tâche en cours afin de trouver de meilleures alternatives, alors que le mode phasique optimiserait les performances au sein d'une tâche (Aston-Jones and Cohen 2005b). Deux études utilisant le diamètre pupillaire comme mesure indirecte de l'activité du système noradrénergique, ont apporté des preuves expérimentales au modèle proposé par Aston-Jones et Cohen (Gilzenrat et al. 2010; Jepma and Nieuwenhuis 2011). Jepma et ses collaborateurs ont utilisé une tâche nécessitant une balance entre les comportements d'exploration et d'exploitation afin d'optimiser ses performances ("four-armed bandit" tâche). Dans cette tâche, les sujets doivent choisir parmi quatre machines à sous. La moyenne de récompense obtenue pour chaque machine varie indépendamment et graduellement au cours des essais. Les résultats montrent que les choix exploratoires sont associés à un diamètre pupillaire plus important que les choix de type 'exploitation'. De plus, les changements de diamètre pupillaire entre les essais associés à la transition entre exploitation-exploration sont corrélés aux changements d'utilité dans la tâche (c'est à dire les bénéfices nets obtenus dans la tâche) (Jepma and Nieuwenhuis 2011).

Dans leur modèle, Aston-Jones et Cohen proposent l'implication de deux structures du PFC médian, le cortex orbito-frontal (OFC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC). Plusieurs études ont montré la présence de projections de ces régions du cortex frontal vers le LC (voir *Chapitre 2 §1.2*), suggérant une modulation du système noradrénergique par ces régions (Arnsten and Goldman-Rakic 1984). Ces deux structures permettraient l'évaluation des coûts et des bénéfices obtenus au cours de la tâche afin d'évaluer la nécessité de

¹ Le couplage électrotonique est un courant ionique médié par des jonctions communicantes. Ces jonctions sont des connexions intercellulaires spécialisées permettant de connecter directement le cytoplasme des deux cellules, permettant ainsi le transfert rapide de diverses molécules, d'ions et d'impulsions électriques.

changer de comportement (exploitation vs. exploration). Plus spécifiquement, si l'utilité obtenue dans la tâche est suffisante (c'est-à-dire que les bénéfices obtenus sont supérieurs aux coûts) alors l'OFC et l'ACC permettraient le maintien du mode d'activité phasique du LC, afin d'optimiser les performances. Si, à l'inverse, l'utilité diminue (c'est-à-dire que les coûts deviennent supérieurs aux bénéfices obtenus), l'OFC et l'ACC favoriseraient un changement d'activité du LC vers le mode tonique, afin de permettre le désengagement de la tâche en cours et l'exploration de nouvelles alternatives. Une étude récente a montré qu'il existe une relation entre le diamètre pupillaire, représentant potentiellement l'activité du système noradrénergique, et l'activité de l'ACC évoquée par la présence de distracteurs ([Ebitz and Platt 2015](#)).

Au niveau des régions cibles, la NA agirait en ajustant le gain neuronal, autrement dit le niveau d'excitabilité, ce qui aboutirait à une augmentation du rapport signal sur bruit ([Servan-Schreiber et al. 1990](#)). Usher et ses collaborateurs en 1999 ont mis en évidence l'impact d'une modification du gain neuronal sur les performances dans une tâche de discrimination ([Usher et al. 1999](#)). Afin de modéliser les réponses comportementales, les auteurs ont développé un modèle de réseau de neurones, dans lequel les informations sensorielles de la cible et du distracteur entrent en compétition et une population de neurones du LC simulée permet la modulation du gain neuronal. Cette simulation a montré qu'en mode phasique, le gain augmente de façon transitoire lors de la présentation de la cible, permettant un meilleur traitement du signal. Cependant, de manière générale, le gain est faible en mode phasique, ce qui permettrait un meilleur filtrage du bruit. À l'inverse, en mode tonique, le gain neuronal est élevé, ce qui augmente le traitement des deux signaux concurrents (signal et bruit), entraînant ainsi une difficulté à discriminer les cibles. Une étude récente semble confirmer que l'activité du LC module l'encodage des informations au niveau cortical ([Vazey et al. 2018](#)). En utilisant l'optogénétique pour stimuler le LC, les auteurs ont montré qu'une activation phasique du LC (3 impulsions à 12Hz), mais pas une activation tonique (3Hz), produit un potentiel évoqué spécifique au niveau du PFC médian, chez le rat. Ce potentiel évoqué inclut des composantes similaires à celle observées chez l'Homme lors de la présentation d'un stimulus saillant orientant l'attention (N100 et P300). De plus, l'enregistrement des potentiels de champs locaux au niveau du cortex somatosensoriel primaire pendant une stimulation électrique du dos du rat a montré que

l'activité du LC modifie le traitement sensoriel au niveau cortical en augmentant la proportion de neurones encodant le stimulus sensoriel et en changeant la latence et l'intensité de la réponse évoquée.

Réorientation du comportement– Un autre modèle a proposé que le NA serait impliquée dans la réorientation du comportement entre les différentes tâches mais également au cours d'une tâche ("Network reset", [Bouret and Sara 2005](#), [Sara and Bouret 2012](#)), rejoignant donc les notions d'exploration et d'exploitation décrites dans le modèle d'Aston-Jones et Cohen. Par exemple, chez le rat réalisant une tâche de discrimination olfactive, l'apparition d'un flash lumineux indiquant le début de l'essai induit l'orientation de la réponse comportementale et provoque une décharge phasique du LC ([Bouret and Sara 2004](#)). De plus, cette activité des neurones du LC précède la réponse des neurones de l'aire prélimbique du PFC médian, suggérant que l'activité phasique du LC est à l'origine du changement neuronal observé au niveau cortical. Ce modèle propose que la NA joue un rôle de signal de réinitialisation permettant de changer de comportement. Ce signal permettrait d'interrompre les réseaux fonctionnels existant afin de faciliter leur réorganisation, pour répondre de façon appropriée au changement d'environnement. Il a également été montré que l'activité phasique évoquée par la présentation d'une cible est plus importante lorsque cette cible est rare ([Aston-Jones et al. 1994](#)). De la même façon, dans une tâche de discrimination, les neurones du LC s'activent lors de l'obtention de la récompense, mais seulement en début d'apprentissage, donc lorsque cette récompense correspond à un stimulus inattendu ([Bouret and Sara 2004](#)). Ce qui suggère un rôle de la NA spécifique dans la réponse aux stimuli inattendus. Cette notion se rapproche du modèle proposé par Yu et Dayan, qui propose que la NA serait un signal de l'inattendue (opposé à l'acétylcholine qui signifierait l'attendu) ([Yu and Dayan 2005](#); [Dayan and Yu 2006](#)). En effet, ils ont montré à l'aide d'un modèle Bayésien¹ que l'activité du LC est liée aux changements inattendus de l'environnement, que ce soit l'apparition d'un stimulus inattendu ou un changement d'état au sein de la tâche. Le système noradrénergique permettrait donc de détecter les informations de l'environnement qui ne correspondent pas à nos attentes grâce à

¹ L'approche bayésienne permet de formaliser des croyances *a priori* pour ensuite les mettre à jour grâce aux données observées.

l'interaction de processus top-down et bottom-up. Ces deux modèles (Bouret and Sara 2005; Yu and Dayan 2005) ont été intégrés par Corbetta et ses collaborateurs qui propose un lien entre la NA et le réseau fronto-pariétal attentionnel afin d'orienter et de réorienter l'attention (voir *Chapitre 1, §5*) (Corbetta et al. 2008). L'activité du réseau fronto-pariétal ventral, qui permet la réorientation de l'attention lors de l'apparition de stimuli inattendus, serait liée à l'activité du LC. Plus spécifiquement, l'activité tonique du LC faciliterait la désactivation du réseau ventral (en particulier la jonction temporo-pariétal), favorisant ainsi un engagement optimal dans une tâche grâce à l'activité du réseau dorsal. À l'inverse l'activité phasique du LC, évoquée par des stimuli saillants ou pertinents, activerait le réseau ventral afin de réorienter l'attention vers ces stimuli. Ces différents modèles proposent donc un rôle essentiel de la NA dans l'adaptation du comportement, en réponse aux changements de l'environnement, en favorisant la réorientation de l'attention.

Motivation et effort – Plus récemment, des auteurs ont proposé un rôle de la NA dans la motivation afin de faire face aux situations nécessitant un effort physique ou cognitif. Bouret et ses collaborateurs ont, par exemple, mis en évidence un rôle complémentaire du système noradrénergique et dopaminergique lors de la réalisation d'une tâche d'échéancier de récompense ("reward schedule task" en anglais), chez le singe (Bouret et al. 2012). Dans cette tâche les animaux doivent effectuer un, deux ou trois essais corrects successifs pour obtenir une récompense. Dans cette étude, les auteurs ont enregistré à la fois les neurones noradrénergiques du LC et les neurones dopaminergiques de la substance noire. Ils ont montré que les neurones du LC s'activent de façon plus importante pour les essais sans récompense, comparé aux essais avec récompense, suggérant que la NA interviendrait dans les essais avec un coût élevé (sans récompense), afin d'augmenter la motivation et permettre la réponse comportementale (relâcher une barre). Alors que dans les essais avec un coût faible (avec récompense), l'évaluation de la récompense par la dopamine suffirait à déclencher la réponse comportementale. Une étude utilisant une tâche dans laquelle la quantité de récompense et l'action à effectuer afin d'obtenir la récompense varient au cours des essais, a montré que les neurones du LC s'activent lors de l'apparition de l'indice indiquant la quantité de récompense et l'action à effectuer ainsi que lors de la réponse comportementale (relâcher une barre) (Bouret and

Richmond 2015). Plus spécifiquement, l'activité du LC au moment de l'apparition de l'indice augmente en fonction de la quantité de récompense alors que l'activité au moment de la réponse comportementale diminue en fonction de la quantité de récompense. Cette réponse du LC impliquerait des afférences provenant du PFC ventral, qui est impliqué dans le codage de la quantité de récompense (Ventura et al. 2007, 2008; Bouret and Richmond 2015). Les auteurs proposent que le système noradrénergique permettrait la mobilisation des ressources (musculaires, neuronales et métaboliques) nécessaires pour faire face aux situations nécessitant un effort physique et/ou cognitif (Bouret and Richmond 2015). Dans la même ligne d'idée, une étude a permis de différencier deux aspects différents dans l'effort : l'estimation du coût, qui serait médié par la dopamine, et la détermination de la difficulté de la tâche en traitant les différentes informations afin de produire l'effort nécessaire à l'action, qui impliquerait la NA (Varazzani et al. 2015). De plus, une étude récente a mis en évidence un double effet de la NA dans une tâche de prise de décision avec un rapport coût bénéfice variable : la NA est impliquée à la fois dans la flexibilité comportementale, en favorisant l'adaptation aux changements de l'environnement et dans la motivation, en mobilisant les ressources nécessaires (Jahn et al. 2018).

Amplification de la sélection – Le modèle proposé par Mather et ses collaborateurs ("glutamate amplifies noradrenergic effects" ou "GANE", Mather et al. 2016) vient du constat qu'un signal d'alerte (décrit comme "éveillant" par les auteurs) améliore le traitement des informations saillantes ou pertinentes et en parallèle diminue le traitement des autres informations (Lee et al. 2014). Un effet de sélection similaire est retrouvé pour les processus d'apprentissage et de consolidation de la mémoire (Clewett et al. 2017). Les auteurs ont alors proposé que ces processus de sélection, suite à la présentation d'un signal d'alerte (stimuli saillants ou pertinents), seraient médiés par le système noradrénergique. Ce modèle se base sur les modèles de compétition biaisée de l'attention, proposant que les stimuli sont en compétition pour des ressources 'mentales' limitées (Desimone and Duncan 1995). En effet, le GANE modèle propose que la NA, en interaction avec le glutamate, permet d'amplifier le traitement des informations prioritaires (saillantes et/ou pertinentes) et à l'inverse d'inhiber le traitement des informations non-prioritaires. Au niveau synaptique, le glutamate augmenterait la libération de NA créant des "points chauds". La NA

par ce mécanisme de point chaud permettrait de réguler les différentes régions corticales en fonction de l'activité déjà présente. Ainsi une forte concentration de glutamate dans les régions chargées des traitements prioritaires entraînerait la libération locale de NA provoquant une amplification du traitement de l'information. Les auteurs proposent que les libérations de glutamate et NA se renforcent mutuellement : le glutamate augmenterait la libération de NA en agissant sur les récepteurs NMDA présents au niveau des axones noradrénergiques et une forte concentration de NA recruterait les récepteurs β présents sur les neurones glutamatergiques afin d'augmenter leur excitabilité. À l'inverse, dans les régions chargées des traitements non-prioritaires, la libération de glutamate et de NA serait diminuée grâce à des processus d'inhibition latérale et d'auto-inhibition. Ce modèle propose un rôle essentiel des récepteurs β qui seraient recrutés lors de la libération de forte concentration de NA afin d'augmenter l'excitabilité neuronale. Au niveau expérimental, une étude a montré que l'activité du LC renforce la mémorisation d'éléments prioritaires, autrement dit pertinents dans la tâche, suggérant ainsi que la NA amplifie les processus de sélection (Clewett et al. 2017, 2018). De plus, une étude récente a montré qu'un modèle computationnel basé sur le GANE modèle (Lee et al. 2018) est capable de reproduire des données comportementales montrant qu'un signal d'alerte amplifie la compétition entre les informations pertinentes (Sakaki et al. 2019). Ainsi la NA, par son interaction avec le glutamate améliorerait la sélection de l'information pertinente.

3.2. Lien entre noradrénaline et attention

Zoom sur le LC – Comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre, l'attention est définie comme la sélection de l'information dans l'espace et le temps. Une première preuve de l'implication de la NA dans ce processus de sélection est le patron d'activité des neurones du LC. Il a été montré que **les neurones du LC répondent sélectivement à la présentation d'une cible parmi des distracteurs**, et lorsque la cible change, les neurones se mettent alors à répondre à la nouvelle cible et cessent de répondre à l'ancienne cible (Aston-Jones et al. 1997). La réponse phasique des neurones du LC diminue avec la répétition du stimulus cible s'il n'est pas suivi par un événement significatif (par exemple une récompense) ou si l'animal a appris la signification du stimulus. La réponse phasique

réapparaît des lors qu'il y a un changement de cible (Sara and Segal 1991; Bouret and Richmond 2009). Il est proposé que l'activation du LC en réponse à un stimulus dépend de la quantité d'information pertinente apportée par le stimulus (Bouret and Richmond 2009). Ainsi l'activité du LC permettrait de sélectionner les stimuli pertinents (de par leur nouveauté ou leur signification) afin d'en améliorer le traitement (Vankov et al. 1995). Il est important de noter que la réponse phasique des neurones n'est pas homogène, certains neurones ne montrent pas d'effet d'habituation à la cible (Sara and Segal 1991), ce qui pourrait, par exemple, permettre de maintenir une sélection de l'information même lorsque celle-ci devient moins saillante. Ces résultats suggèrent que l'activité phasique des neurones permettrait la sélection de l'information, nécessaire à l'adaptation du comportement en fonction des contingences de l'environnement (Aston-Jones and Cohen 2005b; Sara 2009).

NA et maintien de l'attention – La plupart des études sur le rôle de la NA dans les processus attentionnels s'intéressent à l'aspect temporel de l'attention. Il a été montré que **la NA facilite la détection des cibles et réduit l'impulsivité dans des tâches impliquant l'attention soutenue**. De nombreuses études montrent une amélioration des performances dans des tâches d'attention soutenue suite à l'injection d'agents pharmacologiques augmentant la transmission noradrénergique (atomoxétine, guanfacine ou SK609) chez le rat (Navarra et al. 2008; Paterson et al. 2011; Callahan et al. 2019; Marshall et al. 2019) et le singe (Gamo et al. 2010; Callahan et al. 2019). Gamo et ses collaborateurs ont, par exemple, montré que l'injection systémique d'un agoniste des récepteurs α_2 (guanfacine) chez le singe améliore les performances en diminuant les erreurs d'omission, c'est-à-dire ne pas répondre lors de l'apparition de la cible (nogo incorrect), dans une tâche de CPT (voir *Chapitre 1, §3.1.*) (Gamo et al. 2010). À l'inverse, l'administration de clonidine (antagoniste α_2), qui diminue l'activité du LC et la libération de NA (Svensson et al. 1975), diminue les performances dans une tâche de mémoire de travail visuelle, dans laquelle les sujets doivent mémoriser des patrons visuels (Coull et al. 1995). De plus, des agents pharmacologiques augmentant la transmission noradrénergique (atomoxétine, inhibiteur des NATs et guanfacine, agoniste des α_2), sont utilisés afin de diminuer les symptômes chez les patients TDAH (Sagvolden 2006; Chamberlain et al. 2007; Sikirica et al. 2013), suggérant

l'importance du système noradrénergique dans ce trouble de l'attention temporelle (Biederman and Spencer 1999; Ramoz et al. 2009). En effet, augmenter la transmission noradrénergique permettrait d'augmenter l'activité du réseau fronto-pariétal et du PFC (Chamberlain et al. 2009; Bush et al. 2013; Cubillo et al. 2014), régions qui sont sous activées chez les patients TDAH (Paloyelis et al. 2007). Chez l'Homme sain, des études utilisant la mesure du diamètre pupillaire comme index indirect de l'activité noradrénergique (Larsen and Waters 2018) ont montré une corrélation entre le diamètre pupillaire et les défauts d'attention soutenue (Unsworth and Robison 2016a; Van Den Brink et al. 2016; Unsworth et al. 2018). Un effet du génotype noradrénergique (différentes variantes du gène DBH qui contrôle la balance entre dopamine et NA dans le cortex) sur les performances dans une tâche d'attention soutenue a également été mis en évidence : en fonction de leur génotype, les sujets font plus ou moins d'erreurs de commission (Go incorrect), indiquant une difficulté à maintenir leur attention au cours du temps (Greene et al. 2009a). L'implication des différents récepteurs noradrénergiques dans le maintien de l'attention reste encore à déterminer.

NA et sélection de l'information – Peu d'auteurs se sont intéressés au rôle de la NA dans des tâches d'attention spatiale, comme la tâche d'attention avec indice (voir *Chapitre 1*, §2.2). Une étude a montré qu'une augmentation de la transmission noradrénergique améliore la capacité des patients héminégligents à détecter des cibles, et ce même du côté controlatéral à leur lésion (Malhotra et al. 2006). Il est important de noter que cet effet est associé à une augmentation du temps d'exploration, ce qui peut suggérer une amélioration de l'attention spatiale et/ou temporelle. Deux études ont montré que l'administration de clonidine module l'orientation de l'attention spatiale dans une tâche d'attention avec indices, en réduisant le coût entraîné par la présentation d'indices invalides (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001). À l'inverse, une troisième étude n'est pas parvenue à mettre en évidence un tel effet chez le singe (Witte and Marrocco 1997). Une étude a décrit une augmentation plus importante du diamètre pupillaire lors de la présentation d'un indice spatial comparé à la présentation d'un indice non-spatial, suggérant un rôle du système noradrénergique dans l'orientation de l'attention spatiale (Geva et al. 2013). De plus, il a été montré que cette augmentation du diamètre pupillaire n'est observée que dans un contexte

prédictif, c'est-à-dire lorsque l'indice spatial représente 80 % des essais (Dragone et al. 2018). Ces résultats suggèrent que **l'effet de la NA dans l'orientation de l'attention pourrait dépendre du contexte de la tâche, ce qui pourrait alors expliquer les résultats contradictoires des études précédentes.**

L'implication du système noradrénergique dans la facette spatiale de l'attention reste encore mal connue. Cependant, des études utilisant d'autres types de tâche ont permis de mettre en évidence son rôle dans la flexibilité cognitive, impliquant des processus de **réorientation de l'attention dans des environnements changeants**. Une tâche fréquemment utilisée est la tâche de shift attentionnel (Tait et al. 2014), dans laquelle, le sujet doit passer d'une règle à une autre. On distingue trois types de changement de règle : (1) l'inversion de l'apprentissage ("reversal learning"), qui correspond à une inversion entre la cible et le distracteur (par exemple le "A" est la cible et le "L" est le distracteur puis "A" devient distracteur et "L" cible); (2) le shift attentionnel intradimension ("intradimensional set-shifting"), qui correspond à un nouvel apprentissage de cible et distracteur sans changer de dimension (par exemple le "A" bleu est la cible et le "L" rouge est le distracteur puis le "X" jaune devient cible et le "B" vert distracteur); (3) le shift attentionnel extra-dimension ("extradimensional set-shifting"), qui correspond à un nouvel apprentissage de cible et distracteur mais dans une nouvelle dimension (par exemple les lettres ne sont plus pertinentes, ce sont les couleurs qui le deviennent). Dans ces tâches, les sujets apprennent par essai-erreur l'association stimulus-réponse, il est donc possible de mesurer le temps nécessaire afin d'apprendre une nouvelle règle. De nombreuses études ont montré qu'une **augmentation de la transmission noradrénergique** (administration d'atomoxétine, inhibiteur des NATs, d'idasoan, antagoniste α_2 , de methylphenidate, inhibiteur des NATs et des transporteurs de la DA, ou d'atipamezole, antagoniste α_2) **réduit le nombre d'essais nécessaires pour apprendre la nouvelle règle dans des tâches d'inversion d'apprentissage et de shift attentionnel extra-dimension** (Devauges and Sara 1990; Lapiz and Morilak 2006a; Newman, Darling, and McGaughy 2008; Seu et al. 2009; Cain et al. 2011a; Bradshaw, Agster, Waterhouse, and McGaughy 2016; Hassani et al. 2017). De même, des études récentes ont montré que le diamètre pupillaire est corrélé aux performances dans une tâche de shift attentionnel extra-dimension et qu'une augmentation du diamètre pupillaire est observée lors du changement

d'associations stimulus-réponse (Pajkossy et al. 2017, 2018). Cet effet serait médié par l'action de la NA sur les récepteurs $\alpha 1$ au niveau du PFC (Lapiz and Morilak 2006a; Tait et al. 2007; McGaughy et al. 2008). Il est proposé que l'effet de la NA sur ce type de tâche implique principalement des processus attentionnels plutôt que des processus d'apprentissage (Totah et al. 2015), contrairement à la dopamine et la sérotonine qui eux faciliterait l'apprentissage de l'association stimulus-réponse (Kehagia et al. 2010). En effet, Totah et ses collaborateurs ont montré qu'une augmentation de la transmission noradrénergique (injection systémique d'atomoxétine) accélère l'apprentissage de la nouvelle règle sans changer la stratégie d'apprentissage (maintenir sa réponse après un essai correcte ou changer sa réponse après un essai incorrecte). De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a réussi à mettre en évidence un effet de la NA sur le shift attentionnel intradimension. Une explication possible pour ce manque d'effet serait que, dans ce type de shift attentionnel, le sujet apprend une nouvelle association et les processus d'inhibition ne sont pas nécessaires, contrairement à l'inversion de l'apprentissage ou le shift attentionnel extra-dimensionnel. Des auteurs ont utilisé une tâche de shift attentionnel avec trois ou quatre choix possibles chez le rat et le singe, afin de distinguer deux types d'erreurs : les erreurs de persévérance (continuer à répondre à l'ancienne cible) et les erreurs neutres (répondre à un autre stimulus incorrect). Les résultats montrent que l'administration d'un agent pharmacologique augmentant la transmission noradrénergique (atomoxétine, méthylphénidate et desipramine qui sont des inhibiteurs des NATs plus ou moins sélectifs) améliore l'inversion d'apprentissage en diminuant principalement les erreurs de persévérance, suggérant ainsi une inhibition de réponse plus efficace à l'ancienne cible (Seu et al. 2009). Chez l'Homme, une étude utilisant l'IRMf a mis en évidence le rôle du LC et du réseau fronto-pariétal dans les processus d'adaptation dans une tâche impliquant des changements aléatoires dans l'association stimulus-réponse (von der Gablentz et al. 2015). Toutes ces études montrent l'importance de la NA dans l'adaptation de la réponse comportementale aux changements de l'environnement, impliquant certainement des processus de réorientation/désengagement guidé par des informations top-down.

Chapitre 3

Questions posées

En résumé, tout au long de cette introduction nous avons montré que le système attentionnel est complexe et **multifacette** et qu'il implique des traitements à la fois de type '**top-down**' et '**bottom-up**' (voir *Chapitre 1*). Nous avons également montré que le système noradrénergique, de par la diversité de ces récepteurs, la diversité de ces régions cibles et la diversité d'effets potentiels sur ces régions cibles, a la **possibilité d'agir finement sur le comportement** (voir *Chapitre 2, §1 et 2*). Et enfin, nous avons mis en évidence l'impact de la NA sur un large panel de comportements et les modèles théoriques qui en découlent (voir *Chapitre 2, §3*).

Comme nous l'avons décrit, peu d'études ont mis en évidence l'impact de la transmission noradrénergique sur les performances dans des tâches attentionnelles, en particulier en ce qui concerne l'attention spatiale. À notre connaissance, seulement trois études ont testé l'effet d'une modulation du système noradrénergique dans une telle tâche (Clark et al. 1989; Witte and Marrocco 1997; Coull et al. 2001). Comme proposé par Posner et Petersen, deux de ces études ont mis en évidence un rôle de la NA dans l'effet d'alerte (Witte and Marrocco 1997; Coull et al. 2001), cependant les résultats sont plus inconsistants pour l'orientation de l'attention et le contrôle exécutif. En effet, deux études ont montré qu'une diminution de la transmission de NA diminue les processus d'orientation de l'attention (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001), alors que la troisième étude n'a pas mis en évidence d'effet de la NA sur l'orientation de l'attention (Witte and Marrocco 1997).

Malgré les nombreuses études montrant l'implication de la NA dans différentes fonctions cognitives, très peu d'auteurs ont relié la NA aux différentes facettes de l'attention. Corbetta a proposé un modèle dans lequel la NA serait essentielle dans les processus d'orientation/réorientation de l'attention. Posner et Petersen ont proposé un

modèle intégrant les différents aspects de l'attention spatiale (alerte, orientation et contrôle exécutif) avec les différents neuromodulateurs. Ainsi, ils proposent un rôle spécifique de la NA dans l'alerte. Cependant ces deux modèles n'intègrent pas toutes les facettes de l'attention, en particulier l'attention soutenue.

Comme nous l'avons décrit les projections du LC ainsi que les récepteurs noradrénergiques sont localisés dans de nombreuses régions cérébrales dont celles impliquées dans les processus attentionnels : le réseau fronto-pariétal, les cortex sensoriels, le thalamus et le SC.

Ainsi grâce à ces projections, la NA est capable d'influencer des processus impliqués dans l'attention, par exemple une modulation du traitement de l'information au niveau des cortex sensoriels ou encore une modulation de l'activité oscillatoire, essentiels afin de permettre une communication entre les différentes structures cérébrales.

Ainsi, de par ces caractéristiques, le système noradrénergique serait capable d'influencer les différents processus attentionnels. Dans ma thèse, je tenterais donc de répondre à deux questions :

Quelles facettes de l'attention sont influencées par la NA ?

Par quels mécanismes la NA modifie-t-elle les différentes facettes de l'attention ?

Pour répondre à ces questions, nous avons choisi de moduler la transmission noradrénergique grâce à l'injection systémique d'atomoxétine (ATX), un inhibiteur de la recapture de la NA, chez le singe (*macaca mulatta*) pendant la réalisation de différentes tâches comportementales. De nombreuses études ont mis en évidence les similitudes qu'il existe entre le macaque et l'Homme dans l'organisation cérébrale (Eckstein et al. 2013; Brown and Tait 2015; Grefkes and Fink 2005; Sallet et al. 2013; Neubert et al. 2014). De plus, comme nous l'avons décrit dans l'introduction, les substrats neuronaux de l'attention (Buschman and Miller 2007; Wardak et al. 2011; Ibos et al. 2013) et l'activité neuronale du LC (Berridge and Waterhouse 2003; Aston-Jones and Cohen 2005a; Sara and Bouret 2012) ont été amplement étudiés chez l'animal.

Afin de déterminer l'effet de l'ATX sur les différents aspects de l'attention, nous avons utilisé trois tâches comportementales. Dans le but d'explorer en détail le rôle de la

NA dans l'attention spatiale, nous avons utilisé une tâche d'attention avec indices (voir *Chapitre 1 §2.2*) permettant de mesurer les trois aspects de l'attention spatiale décrits par Posner et Peterson (alerte, orientation et contrôle exécutif) (*Chapitre 4 – étude 1*). Dans la seconde étude, afin de tester l'impact de l'ATX lorsque l'orientation de l'attention se fait de manière spontanée, sans être manipulée par la présentation d'indice, nous avons utilisé une tâche d'exploration spontanée (*Chapitre 5 – étude 2*). Dans cette tâche, des images sont présentées aux animaux pendant trois secondes, l'animal peut alors explorer l'image sans instruction spécifique. À la fin de chaque essai, l'animal est récompensé quel que soit son comportement. Et enfin, dans la dernière étude, nous avons testé l'impact de l'ATX sur l'attention soutenue, pour cela nous avons choisi une tâche de discrimination go/nogo (voir *Chapitre 1 §3.2*) qui est semblable aux tâches de CPT typiquement utilisées afin de détecter les troubles de l'attention dans le temps (*Chapitre 6 – étude 3*). Ces trois tâches impliquent des processus attentionnels car elles nécessitent de sélectionner une cible parmi des distracteurs de façon contrôlée dans les études 1 et 3, ou une sélection de l'information présente sur une image de façon spontanée dans l'étude 2. Les différents stimuli sont présentés soit simultanément, dans différentes régions de l'espace, afin de tester l'attention spatiale, soit successivement afin de tester l'attention dans le temps.

Afin de définir l'impact de l'ATX dans les tâches comportementales, nous avons introduit différents contextes dans chacune des tâches. Dans la première étude, nous avons présenté un contexte très prédictif, avec un indice qui dans 80% des essais prédisait la future position de la cible (run mixte) et un contexte non-prédictif, avec uniquement des essais sans indice (run pur). Dans la seconde étude, nous avons présenté différentes catégories d'images avec différents contenus. Nous avons présenté quatre contextes différents dans la tâche de discrimination go/nogo (étude 3) en faisant varier le niveau d'interférence, le niveau d'inhibition de réponse et la balance coût/bénéfice.

De plus, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, l'attention est définie comme la sélection, dans le temps et dans l'espace, de l'information pertinente. L'attention implique donc des processus de type 'top-down' et 'bottom-up' afin de déterminer la pertinence de l'information et donc déterminer l'information à traiter en priorité. Afin de déterminer l'implication de la NA dans ces deux types de traitement de l'information, nous avons utilisé différents modèles mathématiques permettant de modéliser les données

comportementales (étude 1 et 3) ou les caractéristiques des stimuli (étude 2). Afin de modéliser les données comportementales des animaux, nous avons choisi d'utiliser le modèle *LATER*, permettant d'analyser la distribution des temps de réaction (RT) des sujets, dans la première étude et un modèle intégrant la théorie de la détection du signal (voir *Chapitre 1 §3.2*) et la ligne optimale de réponse, permettant d'analyser les performances en intégrant les différents types d'essais (corrects et incorrects). Dans la seconde étude, afin de déterminer le poids de l'orientation exogène pendant l'exploration spontanée, nous avons utilisé un modèle de saillance : le GBVS ("Graph-Based Visual Saliency model", [Harel et al. 2006](#)). Les modèles de saillance permettent de calculer une carte de saillance à partir des caractéristiques physiques des images. Ces cartes de saillance représenteraient donc les zones de l'image les plus susceptibles d'attirer l'attention exogène de par leur propriétés (couleur, intensité et orientation).

Le modèle *LATER* – Ce modèle propose que le signal de prise de décision débute avec l'apparition de la cible et qu'il augmente avec un taux d'accumulation constant (r) jusqu'à un seuil de décision (θ). Il est proposé, qu'une différence de distribution de temps de réaction s'explique soit par un changement de taux d'accumulation de l'information sensorielle soit par un changement de seuil de décision. La distribution cumulée des RTs est représentée en probabilité cumulée ("reciprobit plot"), ainsi chaque distribution correspond à une droite. Un changement de taux d'accumulation correspondra alors à une translation dans la distribution des RTs alors qu'un changement de seuil de décision correspondra à un changement d'angle (figure 14). Afin de déterminer quel processus est à l'origine d'un changement de distribution, le rapport de vraisemblance est calculé ("log likelihood ratio"). Un rapport négatif représente un changement de taux d'accumulation et un rapport positif représente un changement de seuil. Grâce à ce modèle, nous avons donc déterminé les processus décisionnels à l'origine des effets de la NA dans notre tâche.

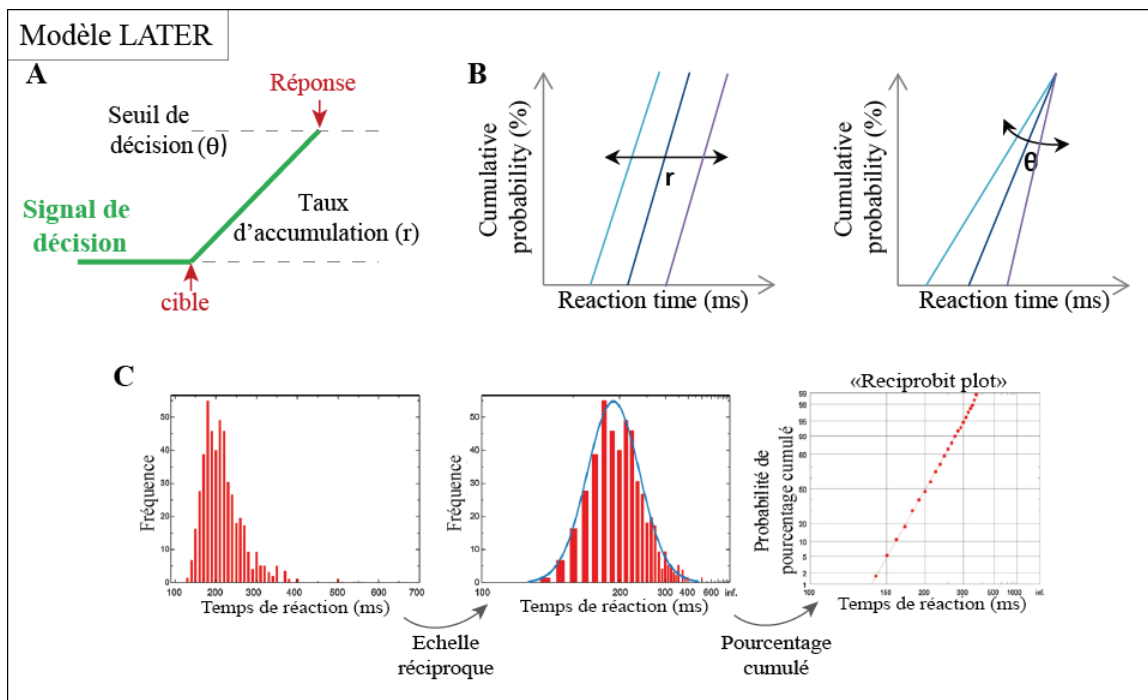


Figure 14. Le modèle LATER. (A) Le modèle propose que le signal de prise de décision débute avec l'apparition de la cible et qu'il augmente avec un taux d'accumulation constant (r) jusqu'à un seuil de décision (θ). (B) La distribution cumulée des RTs est représentée en probabilités cumulées ("reciprobbit plot"), ainsi un changement de taux d'accumulation correspondra alors à une translation dans la distribution des RTs alors qu'un changement de seuil de décision correspondra à un changement d'angle. (C) Un "reciprobbit plot" est construit en représentant les RTs en pourcentage de probabilité cumulée. Figure adaptée de Noorani et Carpenter 2016.

Le modèle GBVS – Ce modèle permet de calculer une carte de saillance pour chaque image, mettant en évidence les zones susceptibles d'attirer l'attention des sujets en se basant sur les caractéristiques de bas niveau de l'image. Les cartes d'activation sont calculées pour chaque caractéristique (couleur, intensité et orientation) puis normalisées pour ensuite être combinées en une seule carte de saillance (figure 15). Il existe un grand nombre de modèles différents permettant de calculer la saillance (Borji and Itti 2013). Le GBVS est un modèle dérivé du modèle le plus classiquement utilisé (Itti et al. 1998), et semble être plus performant pour prédire les mouvements oculaires (Harel et al. 2006; Borji et al. 2013; Le Meur and Liu 2015; Hussain and Saraswathi 2017). La spécificité de ce modèle est d'utiliser la théorie des graphes, afin de prendre en compte la globalité de l'image dans le calcul de saillance. Dans ce modèle, les caractéristiques (couleur, intensité et

orientation) sont extraites à de multiples échelles spatiales, permettant ainsi de construire un graphe qui prend alors en compte la relation qu'il existe entre les différents nœuds, autrement dit les différentes régions de l'image. Plus spécifiquement, un nœud très différent des nœuds voisins se verra attribuer une plus grande valeur de saillance, afin de capturer l'effet de "surprise", qui a par exemple été décrit par Itti et Baldi (Itti and Baldi 2005). Par cette méthode de calcul, ce modèle induit un biais central implicite dans le calcul de saillance, en effet, tous les nœuds sont plus proches de quelques nœuds centraux que de n'importe quelles autres régions de l'image, ce qui entraîne une plus grande valeur de saillance au centre de l'image. À noter qu'un biais central a souvent été décrit lors de l'exploration spontanée d'images (Tatler 2007).

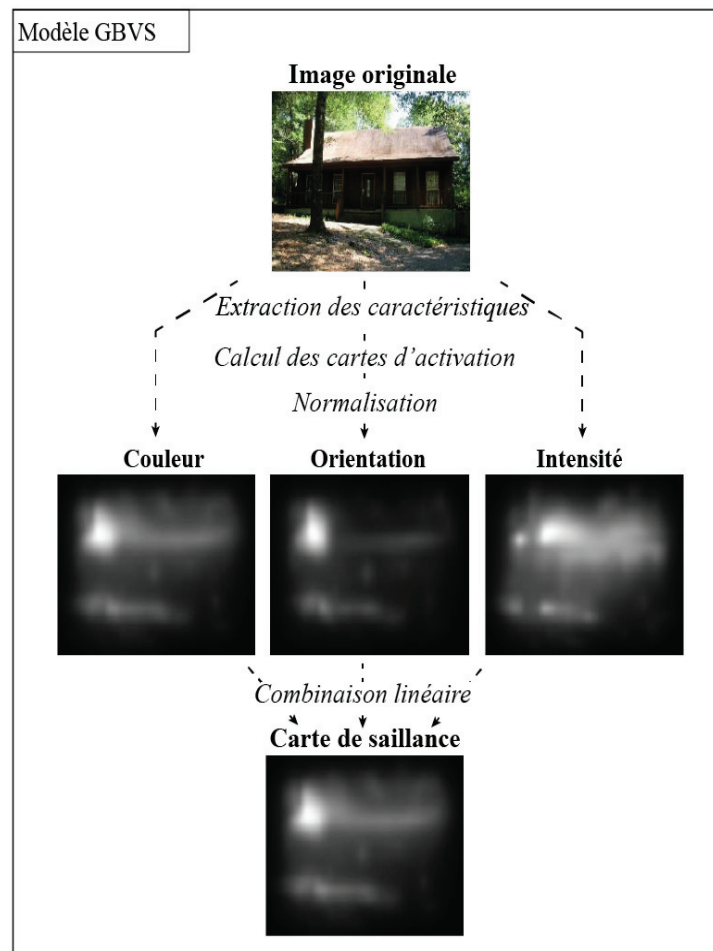


Figure 15. Le modèle GBVS. Les cartes d'activation sont calculées pour chaque caractéristique (couleur, intensité et orientation) puis normalisées pour ensuite être combinées en une seule carte de saillance, représentant les zones susceptibles d'attirer l'attention des sujets.

Ligne de réponse optimale – Nous avons utilisé un modèle intégrant la relation fonctionnelle qu'il existe entre la sensibilité et le biais de réponse (calculé d'après la SDT), afin de décrire la ligne optimale de réponse (LOR) (Lynn and Barrett 2014). La LOR permet de calculer le biais de réponse permettant de maximiser l'utilité (c'est-à-dire le bénéfice net obtenu) en fonction du niveau de sensibilité. Ce calcul prend en compte le niveau d'interférence du signal sur bruit, la fréquence d'apparition de la cible et la balance coût/bénéfice. La LOR est donc spécifique à chaque environnement et donc aux différents contextes que nous avons utilisés dans notre tâche. Ainsi dans notre tâche si la fréquence d'apparition de cible est élevée (70%), le biais optimal est un biais important vers la réponse go surtout si la sensibilité du sujet est faible. Autrement dit, afin de maximiser les bénéfices, il est plus intéressant d'utiliser une stratégie de réponse biaisée vers la réponse go s'il nous est difficile de discriminer la cible du distracteur et si la fréquence d'apparition de la cible est élevée. A l'inverse si la fréquence d'apparition de la cible est faible, la stratégie optimale est un biais vers le nogo (figure 16).

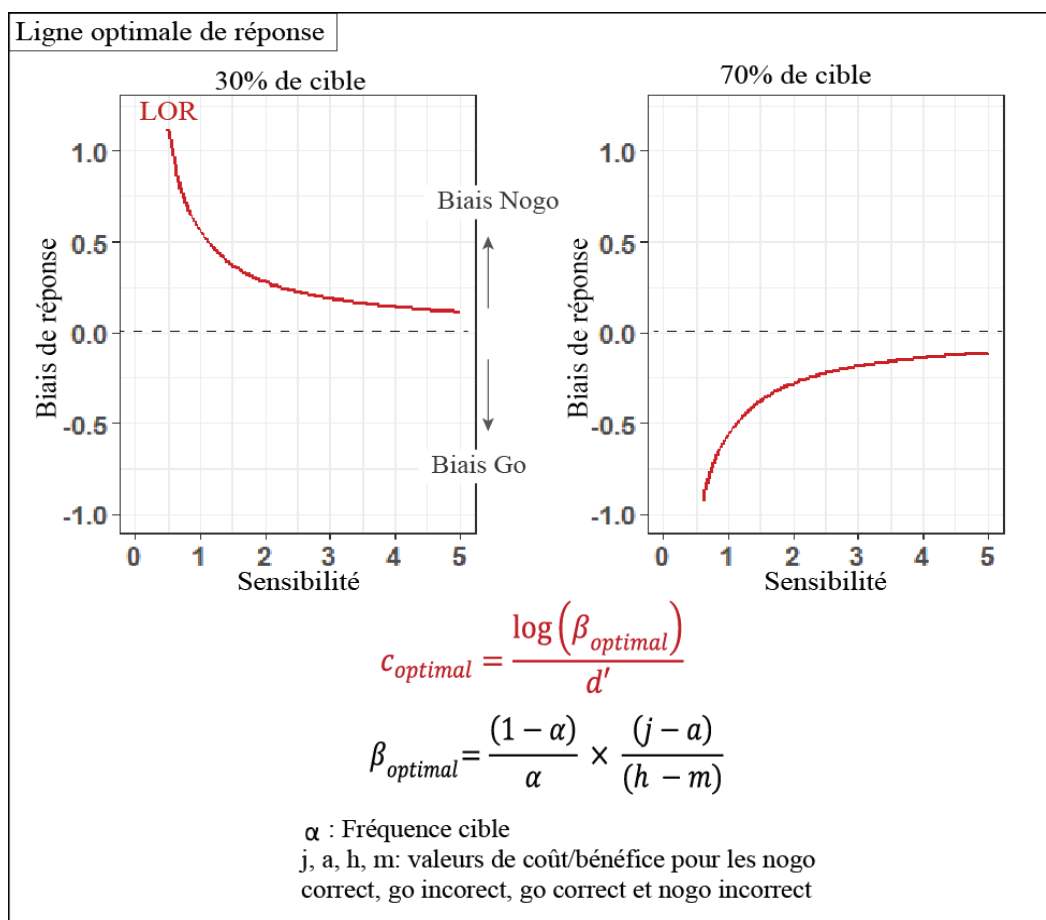


Figure 16. La ligne optimale de réponse. Exemple de LOR calculée pour deux contextes de tâche utilisés dans notre protocole, présentant une fréquence d'apparition de cible différente (30% vs. 70%). La LOR représente le biais optimal de réponse en fonction des différences de sensibilité.

Choix de l'agent pharmacologique : l'Atomoxétine

Afin de moduler la transmission noradrénergique, nous avons choisi d'utiliser l'Atomoxétine (ATX) en injection intramusculaire.

L'ATX, en se fixant sélectivement sur les NATs (Seneca et al. 2006), qui sont largement distribués dans l'ensemble du cerveau (Schou et al. 2003, 2004; Smith et al. 2006) (voir *Chapitre 2, §1.4*), inhibe la recapture de la NA. Son affinité est beaucoup plus élevée pour les NATs (valeur de la constante d'inhibition, K_i : 5nM) que pour les transporteurs de la dopamine (1451nM) ou de la sérotonine (77nM) (Bymaster et al. 2002).

Nous avons choisi d'utiliser l'ATX dans le but de moduler la transmission NA sans cibler un type de récepteurs en particulier. En effet, comme nous l'avons décrit les NATs

sont largement distribués ([Smith et al. 2006](#)) et en les inhibant, l'ATX augmente la quantité de NA présente au niveau des fentes synaptiques ([Bymaster et al. 2002](#)), permettant ainsi à la NA d'agir sur ses différents récepteurs. Les régions impactées par l'ATX dépendraient de la dose d'ATX. Une étude en TEP a montré que l'ATX se fixe sur les NATs en suivant une relation dose-dépendante. L'ATX ciblerait d'abord les sites les plus riches en transporteurs tel que le LC, le thalamus et le cortex cingulaire ([Seneca et al. 2006](#)).

L'administration systémique de l'ATX serait capable de moduler directement l'activité du LC, en diminuant l'activité tonique de celui-ci sans modifier son activité phasique. Ainsi l'ATX augmenterait le ratio phasique/tonique de l'activité du LC évoquée par un stimulus, l'ATX aurait donc un impact sur l'ensemble de l'activité cérébrale ([Bari et al. 2013](#)).

Au niveau comportemental, de nombreuses études ont utilisé cet agent pharmacologique et ont mis en évidence une modulation de différents comportements, comme la mémoire de travail ([Gamo et al. 2010](#)), l'impulsivité ([Navarra et al. 2008](#)) ou la flexibilité comportementale ([Cain et al. 2011a](#); [Totah et al. 2015](#)).

Chapitre 4

Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'attention spatiale

Étude 1

Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context

Amélie J. Reynaud*, Mathilda Froesel *, Carole Guedj, Sameh Ben Hadj Hassen, Justine Cléry, Martine Meunier, Suliann Ben Hamed#, Fadila Hadj-Bouziane#

**#These authors equally contributed to this work.*

Points essentiels

Dans cette étude, nous avons testé l'effet d'une injection d'un inhibiteur de la recapture de la NA, l'atomoxetine (ATX) chez sept singes, effectuant une tâche d'attention visuo-spatiale avec indices. Dans 80 % des essais, la cible était précédée d'un indice prédisant correctement la future position de la cible ("indice valide") et dans les 20% restants, l'indice était soit absent ("sans indice"), soit présenté du côté opposé à la cible ("indice invalide"), ou deux indices étaient présentés simultanément ("indice neutre"). De plus, un distracteur pouvait apparaître simultanément à l'apparition de la cible, dans le même hémichamp ou dans l'hémichamp opposé à la cible. Deux contextes ont été présentés aux animaux : runs mixtes, dans lesquels tous les types d'essais (avec les différents types d'indices et de distracteurs) étaient présentés de façon pseudo-randomisée et les runs purs, dans lesquels un seul type d'essai était présenté (sans indice, ni distracteur).

Nos résultats montrent que : (1) l'ATX augmente le nombre d'essais corrects spécifiquement pour le type de runs prévalents dans notre protocole (runs mixtes), (2) l'ATX améliore l'orientation visuo-spatiale de l'attention en diminuant le temps de réaction pour les essais prévalents (indice valide) et (3) l'ATX module le taux d'accumulation de l'information sensorielle en fonction du contexte (runs mixtes vs. purs). En conclusion, les résultats de cette étude montrent que la NA module l'orientation de l'attention en modifiant le traitement de l'information sensorielle en fonction du contexte de la tâche.



Contents lists available at ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm

Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context

Amélie J. Reynaud^{a,b,*}, Mathilda Froesel^{b,c,1}, Carole Guedj^{a,b}, Sameh Ben Hadj Hassen^{b,c}, Justine Cléry^{b,c}, Martine Meunier^{a,b}, Suliann Ben Hamed^{b,c,2}, Fadila Hadj-Bouziane^{a,b,*}^a INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, Lyon, F-69000, France^b University UCBL, Lyon 1, F-69000, France^c CNRS, UMR5229, Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, France

HIGHLIGHTS

- Atomoxetine decreases reaction time of the most prevalent trials.
- Atomoxetine modulates the accumulation rate of sensory information.
- Atomoxetine adapts the response strategy to the context.

ARTICLE INFO

Keywords:

Norepinephrine

Monkey

LATER

Visuo-spatial attention

Reaction time

ABSTRACT

The role of norepinephrine (NE) in visuo-spatial attention remains poorly understood. Our goal was to identify the attentional processes influenced by atomoxetine (ATX) injections, a NE-reuptake inhibitor that boosts the level of NE in the brain, and to characterize these influences. We tested the effects of ATX injections, on seven monkeys performing a saccadic cued task in which cues and distractors were used to manipulate spatial attention. We found that when the cue accurately predicted the location of the upcoming cue in 80% of the trials, ATX consistently improved attentional orienting, as measured from reaction times (RTs). These effects were best accounted for by a faster accumulation rate in the valid trials, rather than by a change in the decision threshold. By contrast, the effect of ATX on alerting and distractor interference was more inconsistent. Finally, we also found that, under ATX, RTs to non-cued targets were longer when these were presented separately from cued targets. This suggests that the impact of NE on visuo-spatial attention depends on the context, such that the adaptive changes elicited by the highly informative value of the cues in the most frequent trials were accompanied by a cost in the less frequent trials.

1. Introduction

Visuo-spatial attention is a pervasive function that enables us to selectively process visual information through prioritization of a spatial location while setting aside other locations. It depends on the fronto-parietal network and is under the influence of several neuromodulators including dopamine (DA), acetylcholine (ACh) and norepinephrine (NE) (see Noudoost and Moore, 2011). While a systematic approach to understand the role of DA and ACh in visual-spatial attention has been carried out over the years, the role of NE is currently less understood (see Noudoost and Moore, 2011).

In particular, only a handful of studies have addressed the role of NE

transmission in visuo-spatial attention and its sub-components (alerting, orientating and executive control; Posner, 1980, Petersen and Posner, 2012), and the results are inconsistent. Petersen and Posner (2012) suggest a specific role of NE in the maintenance of high sensitivity to incoming stimuli i.e. the alerting sub-component (Petersen and Posner, 2012). At least two studies provide evidence in support of this (Witte and Marrocco, 1997; Coull et al., 2001). Evidence of the contribution of NE to spatial orienting is more inconsistent (Clark et al., 1989; Coull et al., 2001; Witte and Marrocco, 1997). As to attentional executive control, the third attentional sub-component, reaction times to identical external events have been shown to be affected by general task context, and to be much faster in highly predictive contexts than in

* Corresponding author. INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 avenue Doyen, Lépine, 69500, Bron, France.

** Corresponding author. INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 avenue Doyen, Lépine, 69500, Bron, France.

E-mail addresses: amelie.reynaud@inserm.fr (A.J. Reynaud), fadila.hadj-bouziane@inserm.fr (F. Hadj-Bouziane).

¹ These authors equally contributed to this work.

² These authors equally contributed to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.012>

Received 4 December 2018; Received in revised form 11 February 2019; Accepted 7 March 2019

Available online 12 March 2019

0028-3908/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

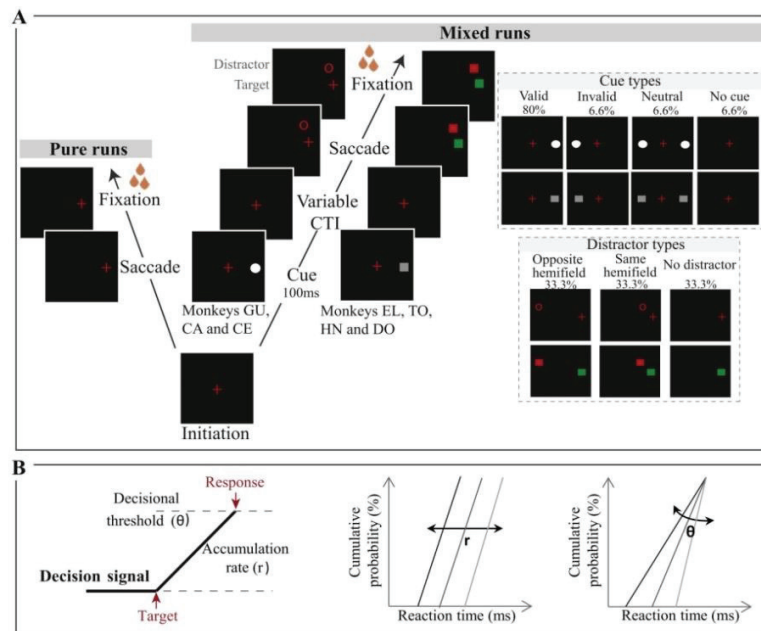


Fig. 1. Behavioral task and LATER model. **A:** In the mixed runs (spatial attention cued task), monkeys initiated the trial by fixating the red cross. Then, a cue was flashed and the monkey was required to keep his gaze on the red cross. The cue could either be valid, invalid, neutral or absent. After a cue-target interval (CTI), the target appeared on one side of the screen. Simultaneously, a distractor could appear in the same or opposite hemifield of the target location. The monkey had to ignore the distractor and saccade to the new target location to successfully complete the trial and receive a reward. The pure runs did not include any cue nor any distractor and monkey had to saccade to the target location to successfully complete the trial and receive a reward. **B:** According to the LATER model, RT is the culmination of a decisional signal which starts at the apparition of the target, rises in response with a constant linear rate (r) and ends with the initiation of a response at the decision threshold (θ) (left panel). Cumulative RT distributions are plotted as reciprocals plots, so that each distribution corresponds to a line. On this plot, the change of accumulation rate is embodied by a shift of the lines (middle panel) and the change of the decisional threshold by a swivel of the lines (right panel).

less predictive contexts (Los, 1996; Los et al., 2001; Albares et al., 2011; Wardak et al., 2012). While there is, to our knowledge, no direct evidence for an effect of NE onto this attentional sub-component, a recent study shows a selective increase in pupil size, an indirect index of NE activity, in the presence of highly predictive cues (Dragone et al., 2018). In addition, the involvement of the NE system in the ability to shift attentional set was reported in several studies (McGaughy et al., 2008; Newman et al., 2008; Cain et al., 2011; Berridge et al., 2012; Bradshaw et al., 2016). This, thus, suggests a possible interaction between NE and attentional executive control.

Here, we focused onto these three specific attentional components, namely alerting, spatial orienting and executive control and we aimed at 1) clarifying the components that are under the influence of NE availability and 2) characterizing the specific action of NE availability onto them.

We thus tested seven monkeys in a saccadic cued task derived from the attentional network task (Posner, 1980). This task allows manipulating the focus of attention by using cues that precede the appearance of the target. We used a context where the cue accurately predicted the spatial location of the upcoming target in 80% of the trials. A distractor could also appear simultaneously with the target to examine the subjects' ability to filter distractors out when planning their saccadic movement. We tested the monkeys under two pharmacological conditions: after saline administration used as the control condition and after atomoxetine (ATX) administration, a NE reuptake inhibitor.

To investigate whether alerting and orienting were affected by ATX, we computed attentional network scores from the reaction times (Fan et al., 2002). To identify changes driven by task context and executive control, we compared RTs in same type of trial in two different context. To investigate how these attentional processes were affected by ATX, we used the LATER model (linear approach to threshold with ergodic rate; Carpenter and Williams, 1995) to test whether changes in RT distributions following NE modulation were better accounted for by a change in signal accumulation rate, signing a perceptual process, or a change in decision threshold, signing a top-down process (Noorani and Carpenter, 2016). Following ATX injections, one could expect either 1)

a global non-specific effect onto all three attentional components; 2) an effect specific to the alerting non-selective attentional component or 3) an effect specific to the dynamic/flexible components of attention, namely orienting and executive control. Our observations speak in favor of the last prediction.

2. Methods

2.1. Subjects

Seven rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) aged 5–14 years participated to this study, three females (monkeys CA, GU and CE) and four males (monkeys EL, TO, HN and DO). Animals had free access to water (CE, CA and GU) or food (EL, TO, HN and DO) and were maintained on a food (CE, CA and GU) or water (EL, TO, HN and DO) regulation schedule, individually optimized to maintain stable motivation and performance. This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes and approved by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

2.2. Experimental set-up

Monkeys were seated in a primate chair in a sphinx position, with the head immobilized via a surgically implanted plastic MRI-compatible head post (CE, TO, EL, HN, DO) or a non-invasive head restraint helmet (CA and GU) (Hadj-Bouziane et al., 2013), in front of a computer screen (distance: 57 cm for CE, CA and GU; 78 cm for EL, TO, HN and DO). Gaze location was sampled at 120 Hz using an infrared pupil tracking system (ISCAN Raw Eye Movement Data Acquisition Software) interfaced with a program for stimulus delivery and experimental control (Presentation[®]).

2.3. Behavioral task

A testing session consisted of alternations of two types of runs: mixed runs and pure runs. In both types of runs, monkeys were required to fixate a central cross to initiate the trial. Then, the target appeared randomly in the left or right side of the screen (10 degrees of eccentricity), and monkeys had to saccade as fast as possible to the target location and hold fixation during 300 ms (EL, TO, HN and DO) or 500 ms (GU, CA and CE) to receive a reward (fruit juice or water). In the mixed runs, derived from the attentional network task (Posner, 1980), several conditions were intermixed, while in the pure runs, only one condition was presented to the animals. For 4 monkeys (EL, TO, HN and DO), the color of the central cross changed across the type of runs (red or yellow cross for mixed and pure runs, respectively).

In the mixed runs (Fig. 1A), for 80% of the trials, a peripheral cue, a white dot or a grey square, was flashed for 100 ms prior to the target onset on one side of the screen, accurately predicting the upcoming target location ('valid cue'). In the remaining 20% of the trials, the cue was either absent ('no cue'), or presented on the opposite side of target location ('invalid cue'), or two cues were simultaneously presented ('neutral cue'). In addition, a distractor, a red circle or a red square, could appear simultaneously with the target onset, either in the same or in the opposite hemifield as the target (distance target-distractor: 4.5° for GU, CA and CE and between 2.1° and 3.2° for EL, TO, HN and DO). The 'no distractor', 'same hemifield' and 'opposite hemifield' conditions were intermixed and equally distributed across trials. Monkeys were required to fixate the target and ignore the distractor. In the majority of the animals (except CE), the cue-target interval (CTI) varied across trials to prevent anticipatory responses. CTIs were optimized for each monkey in order to maximize cue validity/invalidity effects, which were key in quantifying the attention orientation effects (200–300–400 ms for GU and CA, 100 ms for CE, 150–200–250 ms for EL and TO, 200–250–300 ms for HN, 140–180–240 ms for DO). The pure runs did not include any cue nor any distractor. These runs served to quantify the effect of NE on task context by comparing RTs on these trials to the same trials performed in the mixed runs (i.e. taking place in a context in which cued trials were most frequent). The mixed runs included ~90 trials for monkeys CE, CA, GU, ~150 trials for monkeys EL, TO, ~300 trials for monkey HN and ~400 trials for monkey DO. Pure runs included ~20 trials for monkeys CA, GU, ~50 trials for monkeys EL, TO, ~100 trials for monkey HN and ~150 trials for monkey DO. Note that only mixed runs were presented to monkey CE.

The overall structure of the task was similar for all animals. Only the physical characteristics of the stimuli (cues, target and distractors) and the timings varied across animals depending on their previous experience with the task and their overt behavior (Fig. 1A).

2.4. Drug administration

Once the animals reached stable performance and were accustomed to intramuscular injections, atomoxetine (ATX, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) and saline (control) administration sessions began. As shown in previous studies (Bymaster et al., 2002; Koda et al., 2010), ATX is a potent NE reuptake inhibitor. In prefrontal cortex of mice, injection of 1 mg/kg of ATX induced a significant increase of the extracellular levels of NE and DA. Yet, the concentration of NE was 4 times larger than that of DA. Based on previous studies conducted in monkeys (in particular Gamo et al. 2010,) we chose the smallest efficient doses that corresponded to the recommended doses by the U.S. Food and Drug Administration in children with attention deficits (0.5–1.2 mg/kg). Each experiment started with one or two weeks of saline administration, followed by 3–4 weeks of testing with different doses of ATX: 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg and 1.5 mg/kg. For a given week, the same dose of ATX was administered every day to the animals. Note that the dose of 1.5 mg/kg was tested only in the two younger monkeys (GU and CA). ATX or saline was administered

intramuscularly 30 min prior to testing (Gamo et al., 2010). In total, for each animal, we collected 4 to 6 sessions with each dose of ATX and 1 to 5 sessions of saline condition.

2.5. Data analysis

The data were analyzed separately for each monkey. Eye movements were visually inspected with a customized toolbox implemented in MATLAB.

2.5.1. Pupil diameter

We computed the averaged normalized pupil diameter, in the trial initiation period (500 ms before the cue onset), for each animal and each pharmacological condition. In each trial, the mean pupil diameter across this 500 ms window was divided by the root mean square separately for each animal. These measures were compared across runs and pharmacological conditions.

2.5.2. Number of trials

We examined the number of initiated trials (i.e. Fig. 1A: completion of the first step: initiation) and the number of correct trials. A trial was considered correct after the animal reached and fixated the correct target location within the imparted time (270 ms for DO, 300 ms for EL and HN, 350 ms for TO or 500 ms for CA, GU and CE). Incorrect trials corresponded to either incomplete trials, anticipations (RT < 80 ms), saccades with artifacts related to blink or trials where saccades were made to the wrong target location or to the distractor location.

2.5.3. Reaction times (RTs)

2.5.3.1. Attentional scores in mixed runs. To assess the effect of cues and distractors on RTs in mixed runs, we computed four scores derived from the attentional network scores (Fan et al., 2002) and integrating the effect of distractors (Walker and Benson, 2013): alerting score, orienting score, remote distractor score and proximal distractor score. Given that these different conditions were randomly presented within runs, these scores were calculated for each run. Runs where the number of trials per cue type was under-represented (i.e. less than 3 trials) were excluded.

$$\text{Orienting score} = \frac{RT_{\text{valid}} - \text{median } RT_{\text{invalid}}}{|\text{median } RT_{\text{invalid}}|} \times 100$$

$$\text{Alerting score} = \frac{RT_{\text{neutral}} - \text{median } RT_{\text{nocue}}}{|\text{median } RT_{\text{nocue}}|} \times 100$$

$$\text{Remote distractor score} = \frac{RT_{\text{different hemifield}} - \text{median } RT_{\text{no distractor}}}{|\text{median } RT_{\text{no distractor}}|} \times 100$$

$$\text{Proximal distractor score} = \frac{RT_{\text{same hemifield}} - \text{median } RT_{\text{no distractor}}}{|\text{median } RT_{\text{no distractor}}|} \times 100$$

2.5.3.2. RT distributions in mixed runs. We used the LATER model (linear Approach to Threshold with Ergodic Rate) to examine changes in RT distribution for each attentional process (Noorani and Carpenter, 2016). This model proposes that RT is the culmination of a decisional process which starts at the onset of the target, rises in response with a constant linear rate (r) and ends with the initiation of a response at the decision threshold (θ) (Fig. 1B left panel). According to this model, a change in RT distribution can be explained by a change in the accumulation rate or in the decision threshold. Cumulative RT distributions are plotted as reciprob plots, so that each distribution corresponds to a line. On this plot, the change of accumulation rate is embodied by a shift of the lines and the change of the decision threshold by a swivel between them (Fig. 1B right panel). To characterize how RT distribution was affected by trial type (i.e. to characterize a given attentional process or NE effect), we calculated the log likelihood ratio that the difference between one RT distribution and

the other is accounted for by a shift or by a swivel. A negative log likelihood ratio represents a change in accumulation rate between the two distributions (i.e. a shift) and a positive log likelihood ratio represents a change in decisional threshold (i.e. a swivel).

2.5.3.3. Non-cued trials in pure versus mixed runs. We compared RTs of correct trials in non-cued trials presented in the pure and in the mixed runs. We also used the LATER model to examine the changes in RT distribution between the types of runs.

2.6. Statistical analysis

First, we used one-sample t-test to determine whether the changes in the attentional scores differed significantly from 0 in the saline condition, i.e. to determine the influence of the different cues and distractors condition in the saline condition. Then, we used linear mixed models (using the 'lme4' package for R, Bates et al., 2014) to examine the effect of ATX on the different variables computed above, for each monkey. As a first step, we defined a model containing the most appropriate random effects (i.e. factors of non-interest). Random effects were thus introduced sequentially, and their effect on model fit was assessed through Likelihood Ratio Tests (LRT): residuals of each model were compared, and the one with significantly lower deviance as assessed by a chi-squared test was chosen (Table 1). We then tested the effect of pharmacological condition as fixed factor to evaluate the effect of ATX on pupil diameter, number of initiated and correct trials and the different attentional scores. To evaluate the effect of ATX on RTs in the different cue conditions, we tested the effect of pharmacological condition and cue condition as fixed factors. Finally, post-hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the 'lsmeans' package for R (p-adjusted with false discovery rate method, Lenth, 2016) to assess the effect of the different doses of ATX (and the different cue conditions when assessing their effects on RTs).

In order to assess the relationship between the effect of ATX on pupil diameter (mean normalized pupil diameter) and on the different attentional scores, we computed the difference in pupil diameter and in attentional scores between saline and ATX conditions (for highest dose of ATX, i.e. 1.0 mg/kg for monkeys CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for monkeys GU and CA). We then tested the relationship between these two variables using a Spearman's correlation test.

To determine whether a particular strategy was used between the different conditions (different cue conditions, distractor conditions or types of runs), LATER model log likelihood ratio tests were performed for each subject. To evaluate the effect of ATX on the strategy, we performed a wilcoxon non-parametric paired test on the group of subjects.

3. Results

In the results section below, the ATX dose-response curves are provided for pupil diameter (Fig. 2) and attentional orienting effect (Fig. 3). Other results are detailed for the highest, and most effective, dose of ATX (1.0 mg/kg for monkeys CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for monkeys GU and CA).

3.1. Effect of ATX in the mixed runs

3.1.1. ATX effect on pupil size (Fig. 2)

We found a significant main effect of pharmacological condition on pupil diameter in all monkeys ($\chi^2_{(4)} = 12675$, $p < 0.001$ for GU; $\chi^2_{(4)} = 10196$, $p < 0.001$ for CA; $\chi^2_{(3)} = 9231.8$, $p < 0.001$ for CE; $\chi^2_{(3)} = 14905$, $p < 0.001$ for EL; $\chi^2_{(3)} = 2838$, $p < 0.001$ for TO; $\chi^2_{(3)} = 47527$, $p < 0.001$ for HN; $\chi^2_{(3)} = 18776$, $p < 0.001$ for DO). For all monkeys except DO, the highest dose of ATX increased the pupil diameter compared to the saline condition ($|z| = -94.3$, $p < 0.001$ for GU, $|z| = -71.6$, $p < 0.001$ for CA, $|z| = -60.7$, $p < 0.001$ for CE,

Table 1
Linear mixed models in statistical analysis. For each variable, we defined a model containing the most appropriate random effects (i.e. factors of non-interest) and we tested the effect of fixed factor (i.e. factor of interest). Random effects were sequentially introduced, and their effect on model fit was assessed through Likelihood Ratio Tests (see methods).

	Variables	Family of linear mixed model	Random factors	Fixed factors
Mixed run	Pupil diameter	Gaussian	Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Number of initiated trials	Binomial	Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Number of correct trials	Binomial	CTI; Target position; Cue condition; Distractor condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	RTs	Gaussian	Target position; Cue condition; Distractor condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition; Cue condition
	Alerting score	Gaussian	CTI; Target position; Distractor condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Orienting score	Gaussian	CTI; Target position; Distractor condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
Pure run	Remote distractor score	Gaussian	CTI; Target position; Cue condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Proximal distractor score	Gaussian	CTI; Target position; Cue condition; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Number of initiated trials	Binomial	Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	Number of correct trials	Binomial	Target position; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
	RTs	Gaussian	Target position; Runs nested in sessions	Pharmacological condition
				Pharmacological condition

Table 2

Attentional scores in mixed runs for the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for GU and CA). *p*-values reflects pairwise comparisons between the saline and the highest dose of ATX with corrections for multiple comparisons. *: significant effect in the saline condition ($p < 0.05$). ↗ or ↘: significant increase or decrease, respectively, after ATX administration. -: no difference between saline and ATX conditions. Overall, ATX modulates all attentional scores but the most consistent effect was found for the orienting score.

Monkeys	Alerting score				Orienting score				Remote distractor score				Proximal distractor score			
	Saline	ATX	p value	ATX effect	saline	ATX	p value	ATX effect	saline	ATX	p value	ATX effect	saline	ATX	p value	ATX effect
GU	-4.2	-2.7	-	-	-6.2*	6.6	< 0.001	↗	-12.7*	-11.4	0.17	-	3.18*	1.8	-	-
CA	-3.4	-4.5	-	-	-4.5*	3	< 0.001	↗	-7.5*	-5.5	0.04	↘	1	-0.4	-	-
CE	6.4*	14	0.05	-	3.3*	8.9	< 0.001	↗	-3.1*	-8.4	< 0.001	↗	15.8*	12.6	< 0.001	↘
EL	19.1*	24.7	0.003	↗	31.7*	34.8	< 0.001	↗	-16.5*	-22.9	< 0.001	↗	-4.7*	-14.1	< 0.001	↗
TO	5.5*	2.9	0.007	↘	4.3*	6.7	0.015	↗	-2.3*	-1.4	-	-	2.4*	3.4	-	-
HN	24.7*	28.5	0.21	-	38.2*	40.3	< 0.001	↗	-14.7*	-14.3	-	-	-10.3*	-13.2	0.005	↗
DO	27.5*	23.2	0.02	↘	9.9*	-0.3	< 0.001	↘	-4.5*	-3.4	0.56	-	-2.9*	-3	0.79	-

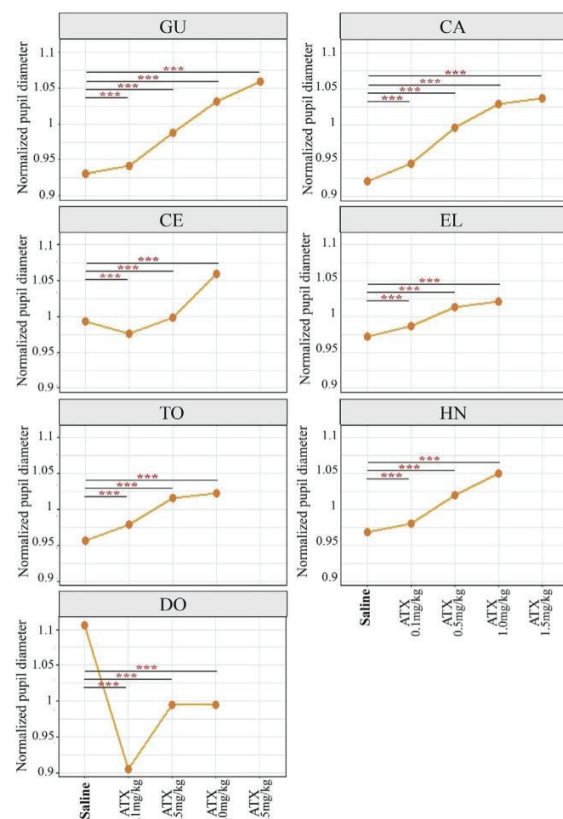


Fig. 2. ATX effect on pupil size. For each animal and each pharmacological condition, we computed normalized averaged pupil diameter (mean $\pm$ s.e.) during the initiation period (fixation cross). ATX significantly increased pupil diameter as a function of the dose, in most of the monkeys, during the initiation period. *** p -value < 0.001.

$|z| = -107$, $p < 0.001$ for EL, $|z| = -146.4$, $p = 0.015$ for TO, $|z| = -182.5$, $p < 0.001$ for HN). For DO, the highest dose of ATX (1.0 mg/kg) significantly decreased the pupil diameter compared to the saline condition ($|z| = 76.8$, $p < 0.001$).

3.1.2. ATX effect on attentional scores (Table 2)

As predicted (Posner, 1980), in the saline condition, 5 out of 7 monkeys exhibited a significant alerting effect, i.e. shorter RTs in

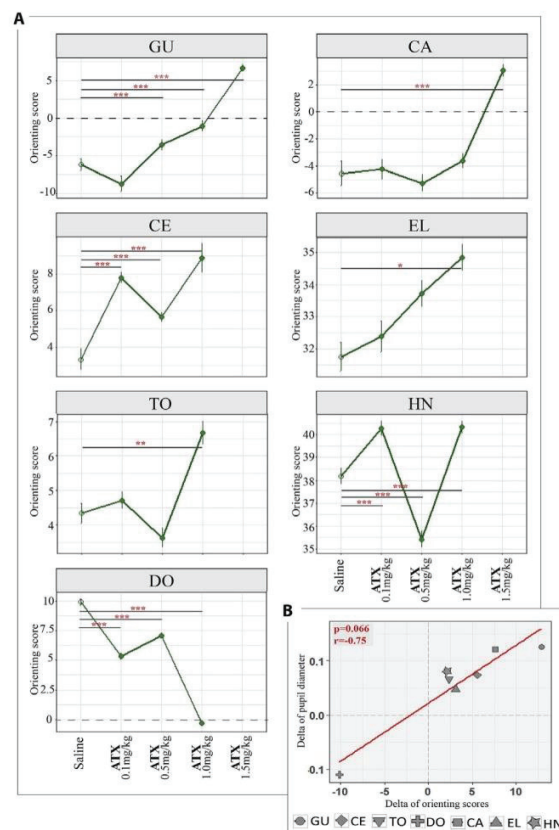


Fig. 3. ATX effect on attentional orienting. A: For each animal and each pharmacological condition, we computed the normalized averaged orienting scores across runs in the different pharmacological conditions (mean $\pm$ s.e.). Our results show that ATX enhanced the orienting score in most monkeys. *: p -value < 0.05; **: p -value < 0.01; ***: p -value < 0.001. B: For each animal, we computed the effect of ATX on pupil diameter and on the orienting score as the difference between saline and ATX conditions (highest dose of ATX, i.e. 1.0 mg/kg for monkeys CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for monkeys GU and CA). Our results show that ATX-mediated changes in pupil diameter tended to be correlated with changes in attentional orienting scores.

neutral trials compared to non-cued trials, and a significant orienting effect, i.e. shorter RTs in valid trials compared to invalid trials (alerting effect: $t_{(808)} = 5.6$, $p = 0.002$ for CE, $t_{(155)} = 12.3$, $p < 0.001$ for EL,

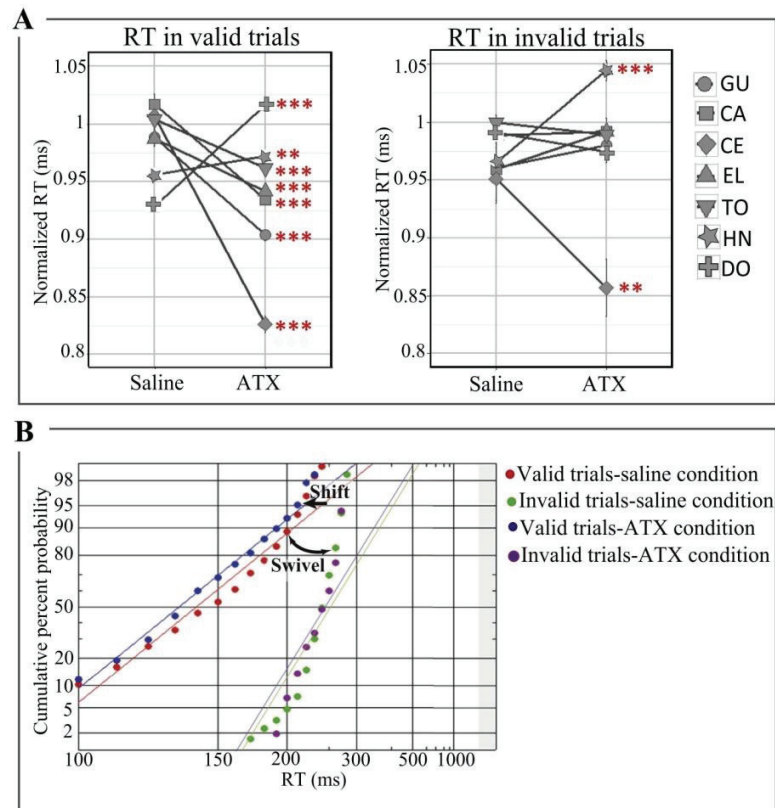


Fig. 4. ATX effect on RTs in valid and invalid trials for the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for GU and CA). **A:** For each animal and each pharmacological condition, we computed the normalized RTs in valid (left panel) and invalid (right panel) trials across runs (mean $\pm$ s.e.) by dividing RTs by the root mean square separately for each type of trial (valid and invalid) and each monkey. **B:** Example of reciprocal plot in valid and invalid trials in the saline and ATX conditions for monkey EL. **:p-value < 0.01; ***:p-value < 0.001.

$t_{(179)} = 8.5$, $p < 0.001$ for TO, $t_{(173)} = 20.7$, $p < 0.001$ for HN, $t_{(380)} = 33.5$, $p < 0.001$ for DO - orienting effect: $t_{(808)} = 5.6$, $p < 0.001$ for CE, $t_{(1363)} = 71.8$, $p < 0.001$ for EL, $t_{(1693)} = 15.2$, $p < 0.001$ for TO, $t_{(1999)} = 103.9$, $p < 0.001$ for HN, $t_{(4850)} = 36.8$, $p < 0.001$ for DO). For all monkeys, the remote distractor led to longer RTs ($t_{(290)} = -10.9$, $p < 0.001$ for GU, $t_{(205)} = -5.9$, $p < 0.001$ for CA, $t_{(331)} = -4.3$, $p < 0.001$ for CE, $t_{(432)} = -13$, $p < 0.001$ for EL, $t_{(557)} = -4.8$, $p < 0.001$ for TO, $t_{(596)} = -11.2$, $p < 0.001$ for HN, $t_{(1426)} = -7.8$, $p < 0.001$ for DO) whereas the proximal distractor had different effects depending on monkeys. The proximal distractor either reduced RTs ($t_{(291)} = 3.8$, $p < 0.001$ for GU, $t_{(342)} = 24.2$, $p < 0.001$ for CE, $t_{(558)} = 5.1$, $p < 0.001$ for TO) or increased RTs ($t_{(523)} = -4.7$, $p < 0.001$ for EL, $t_{(652)} = -8.1$, $p < 0.001$ for HN, $t_{(1502)} = -5.3$, $p < 0.001$ for DO).

ATX differentially modulated these attentional scores. Table 2 summarizes the effect of the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for monkeys CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for monkeys GU and CA). Specifically, ATX more consistently affected the orienting process as compared to the alerting and distractor filtering processes (see also Fig. 3A). Indeed, ATX injection significantly modified the orienting scores in all monkeys ($\chi^2_{(4)} = 383.5$, $p < 0.001$ for GU, $\chi^2_{(4)} = 166.9$, $p < 0.001$ for CA, $\chi^2_{(3)} = 49$, $p < 0.001$ for CE, $\chi^2_{(3)} = 39.7$, $p < 0.001$ for EL, $\chi^2_{(3)} = 61.7$, $p < 0.001$ for TO, $\chi^2_{(3)} = 305.5$, $p < 0.001$ for HN, $\chi^2_{(3)} = 1771.1$, $p < 0.001$ for DO) regardless of the pattern observed in the saline condition. Post-hoc tests revealed that

ATX enhanced the orienting effect in 6 out of 7 monkeys ($|z| = -14$, $p < 0.001$ for GU, $|z| = -8.1$, $p < 0.001$ for CA, $|z| = -3.8$, $p < 0.001$ for CE, $|z| = -3.4$, $p < 0.001$ for EL, $|z| = -2.5$, $p = 0.015$ for TO, $|z| = -2.1$, $p < 0.001$ for HN). The enhancement of the orienting effect increased as a function of the ATX dose in 5 out of 7 monkeys (Fig. 3A). One monkey (monkey DO) had a reversed modulation, the orienting effect decreasing as a function of the ATX dose ($|z| = 10.7$, $p < 0.001$). By comparison, our results showed that ATX either decreased or increased the alerting scores and the remote or proximal distractor scores depending on the animal. Moreover, as illustrated in Fig. 3B, the effect of ATX on pupil diameter tended to be correlated with the effect of ATX on attentional scores (alerting scores: $p = 0.066$, $r = 0.75$) but not with the other attentional scores (alerting scores: $p = 0.66$, $r = 0.21$; remote distractor scores: $p = 0.26$, $r = 0.5$; proximal distractor scores: $p = 0.96$, $r = -0.3$).

3.1.3. ATX effect on attentional orienting

The most consistent effect of ATX on the attentional scores across animals was an improvement of the orienting effect, i.e. shorter RTs on valid than on invalid trials. To identify whether this was driven by a change in sensory accumulation or a change in decision threshold, we compared the response strategy, as assessed from RT distributions, in the saline and ATX conditions, using the LATER model. In the saline condition, in 3 out of the 5 animals exhibiting an orienting effect, this effect resulted from a lower decisional threshold in the valid compared

to the invalid trials (Log likelihood (LL): 2365.5, Log likelihood ratio (LLR): 65.950, $p < 0.001$ for EL, LL: 3294.1, LLR: 23.693, $p < 0.001$ for HN and LL: 6725.6, LLR: 15.692, $p < 0.001$, for DO). The two other monkeys did not exhibit any specific strategy. Under ATX, in all animals except monkey DO, the improvement of the orienting effect corresponded to a reinforcement of this decision threshold-based strategy in valid compared to invalid trials ($|z| = 2.201$, $p = 0.028$). For the one animal whose orienting score was significantly deteriorated under ATX (monkey DO), ATX induced the opposite effect, i.e. a switch in the strategy, from a change in the decisional threshold in the saline condition (LL: 6725.6, LLR: 15.692, $p < 0.001$) toward a change of the accumulation rate in the ATX condition (LL: 9508, LLR: -11.55, $p < 0.001$).

The enhancement of the orienting effect under ATX could result from faster RTs in both valid and invalid trials. Alternatively, it could be that ATX affects in only one type of trials. We thus examined the effect of ATX on the RTs in valid and invalid trials. All animals, with the exception of EL, exhibited a significant two-way interaction between pharmacological conditions (Saline and 3 or 4 doses of ATX) and cue type (Valid, Invalid, Neutral and No cue) ($\chi^2_{(8)} = 41.6$, $p < 0.001$ for GU, $\chi^2_{(8)} = 28.3$, $p < 0.001$ for CA, $\chi^2_{(9)} = 70.9$, $p < 0.001$ for CE, $\chi^2_{(6)} = 29.8$, $p < 0.001$ for TO, $\chi^2_{(6)} = 87.2$, $p < 0.001$ for HN, $\chi^2_{(6)} = 106.3$, $p < 0.001$ for DO, and $\chi^2_{(6)} = 7.9$, $p = 0.25$ for EL). As shown in Fig. 4A, for the majority of monkeys, this effect was driven by shorter RTs in the valid trials ($|z| = 11.2$, $p < 0.001$ for GU, $|z| = 9.6$, $p < 0.001$ for CA, $|z| = 21.8$, $p < 0.001$ for CE, $|z| = 8.3$, $p < 0.001$ for TO, $|z| = 6.5$, $p < 0.001$ for EL). RTs in the invalid trials were only marginally affected by ATX. The analysis of the RT distributions with the LATER model further demonstrated a faster accumulation rate for the valid trials in the ATX condition compared to the saline condition for 4 monkeys (LL: 4150.2, LLR: -3.246, $p = 0.039$, for EL, LL: 15148, LLR: -3.763, $p < 0.023$ for DO, LL: 4777, LLR: -6.116, $p < 0.002$ for GU and LL: 5053, LLR: -5.299, $p < 0.005$ for CA, data not shown). For the invalid trials, ATX had no systematic impact on the RT distributions. This effect is exemplified in Fig. 4B for monkey EL. Overall, this indicates that the improvement of orienting induced by ATX injection is driven by faster accumulation rates following the presentation of a valid cue as compared to the saline condition.

3.2. Pure versus mixed runs: ATX enhances task context effects

3.2.1. ATX effect on number of trials

Table 3 summarizes the effect of the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for monkeys CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for monkeys GU and CA) on animals' performance in pure and mixed runs. For 3 out of 7 monkeys, ATX increased the number of initiated trials in both types of runs (mixed runs: $|z| = -15.4$, $p < 0.001$ for GU, $|z| = -17.6$, $p < 0.001$ for CA, $|z| = -2.7$, $p = 0.04$ for EL; pure runs: $|z| = -8.9$, $p < 0.001$ for GU, $|z| = -2.6$, $p = 0.02$ for CA, $|z| = -2.8$, $p = 0.01$ for EL). By contrast, it increased the number of correct trials in only one animal ($|z| = -4.3$, $p = 0.001$ for TO) in the pure runs compared to 5 in the mixed runs ($|z| = -3.5$, $p = 0.001$ for CA, $|z| = 0.4$, $p = 0.004$ for EL, $|z| = -7.8$, $p < 0.001$ for TO, $|z| = -5.6$, $p < 0.001$ for HN, $|z| = -10.5$, $p < 0.001$ for DO). In other words, ATX equally increased the number of initiated trials in half of the animals in both mixed and pure runs while its effect on accuracy, measured as the number of correct trials, was more pronounced in the mixed runs as compared to the pure runs.

3.2.2. ATX effect on RTs

We then focused on RTs on the non-cued trials in the pure versus the mixed runs (Table 3, Fig. 5A). We found that ATX increased RTs in pure runs in the majority of monkeys ($|z| = -4.5$, $p < 0.001$ for EL, $|z| = -4.9$, $p < 0.001$ for TO, $|z| = -13.1$, $p < 0.001$ for HN, $|z| = -21.6$, $p < 0.001$ for DO), whereas its effect was subtler in mixed runs where it increased RTs in only two animals ($|z| = -3.1$, $p = 0.01$ for EL, $|z| = -$

8.1, $p < 0.001$ for DO). The analysis of the RT distributions with the LATER model further demonstrated a slower accumulation rate in the pure ATX runs compared to the pure saline runs for 3 monkeys (LL: 4561.2, LLR: -88.993, $p < 0.001$ for EL, LL: 15730.7, LLR: -9.599, $p < 0.001$ for DO and LL: 10253, LLR: -3.412, $p < 0.033$ for HN) as well as compared to the mixed ATX runs for 3 monkeys (LL: 4561.2, LLR: -88.993, $p < 0.001$ for EL, LL: 7404.9, LLR: -168.680, $p < 0.001$ for HN and LL: 11252.8, LLR: -12.273, $p < 0.001$ for DO). This effect is exemplified in Fig. 5B for monkey EL.

4. Discussion

We tested the impact of ATX, a NE reuptake inhibitor that increases NE availability in the brain, on visuo-spatial attention, in seven monkeys performing a predictive saccadic cued task. We report two new findings. First, we found that ATX differentially impacted the three attentional scores measured in the mixed runs, namely alerting, orienting and the distractor interference effects, most consistently improving the orienting process across the animals. Second, we found that the animals were slower to detect non-cued targets, specifically in pure runs, in the ATX compared to the saline condition. Our results suggest that the NE influences specific processes of visuo-spatial attention, and that this influence depends on the context.

4.1. Boosting NE transmission most consistently modulates attentional orienting in a predictive context

We assessed the impact of ATX on attentional processes in mixed runs. In these runs, the cue accurately predicted the upcoming target location in 80% of the trials rendering the context highly predictive. We found that ATX affected, though not equally, all attentional processes tested in the present work, namely alerting, orienting and the distractor interference effect. Specifically, ATX changed, in a dose-dependent manner, the orienting process in all animals; deterioration did occur (1/7 monkeys), but the typical effect was an improvement (6/7 monkeys). Difference in behavioral responses to ATX between individuals has been previously reported. Such difference could reflect genetic determinants differences, in particular in a NE transporter gene (Kim et al., 2006; Greene et al., 2009; Hart et al., 2012; Whelan et al., 2012), or could be due to variability in neuronal and synaptic properties in response to neuromodulators (Hamood and Marder, 2014). The ATX-dependent improvement of the orienting process resulted from faster RTs in the trials where the cue accurately predicted the location of the target (valid trials), i.e. the most prevalent trials in our task. This result is in line with two previous studies that reported that clonidine, which decreases NE transmission, attenuated the orienting process in humans (Coull et al., 2001; Clark et al., 1989) in a predictive context. In another study, Witte and Marrocco, (1997) failed to reveal such an effect using a task in which valid trials constituted 57% of the total trials, i.e. in a task, in which the spatial cues were much less predictive than in the present study or the Coull et al. (2001) and Clark et al. (1989) studies. As a result, in the absence of a highly predictive context, monkeys probably had to rely more heavily on stimulus-driven processes as opposed to both stimulus-driven and goal-directed processes elicited by informative peripheral cues (Chica et al., 2014). This suggests that the impact of NE modulating agents might depend on the predictability of the cue and in more general terms on the context. In line with this idea, a recent study reported larger diameter of the pupil, often considered as a proxy of the LC-NE activity, in highly predictive contexts (in which the cue accurately predicted the location of the upcoming target in 80% of the trials) as compared to none predictive contexts (50%, chance level, Dragone et al., 2018). Our results also show that ATX modulated pupil diameter in a dose-dependent manner as found by Larsen and Waters (2018). Interestingly, the effect of ATX on pupil diameter tended to be correlated with the improvement (or deterioration for monkey DO) in attentional orienting and not with the other attentional scores,

Table 3

Number of trials and RTs to non-cued targets in mixed and pure runs for the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for GU and CA). ↑ or ↓: significant increase or decrease, respectively, after ATX administration. -: no difference between saline and ATX conditions. NA: not applicable, note that CE did not perform the pure run condition. Overall, ATX tended to increase the number of initiated trials in both types of runs while it tended to improve accuracy only in mixed runs. In addition, ATX increased RTs in pure runs in the majority of monkeys whereas its effect on RTs was subtler in mixed runs.

Monkeys	Number of initiated trials							
	pure runs			mixed runs			ATX Effect	
	saline	ATX	P values	saline	ATX	P values	pure runs	mixed runs
GU	167	283	< 0.001	1067	1663	< 0.001	↑	↑
CA	122	381	0.01	813	1846	< 0.001	↑	↑
CE	NA	NA	NA	1113	2240	< 0.001	NA	↓
EL	1048	1528	0.01	3323	4225	0.04	↑	↑
TO	1095	1208	–	3531	4742	0.99	–	–
HN	1504	3058	< 0.001	3757	6435	–	↑	–
DO	3459	3898	–	8820	11678	< 0.001	–	–

Monkeys	Number of correct trials							
	pure runs			mixed runs			ATX Effect	
	saline	ATX	P values	saline	ATX	P values	pure runs	mixed runs
GU	166	278	0.45	1002	1514	0.31	–	–
CA	116	359	–	755	1781	0.001	–	↑
CE	NA	NA	NA	1070	1618	< 0.001	NA	↓
EL	710	697	< 0.001	1980	2283	0.004	↓	↑
TO	760	966	< 0.001	2271	3352	< 0.001	↑	↑
HN	1176	2054	< 0.001	2601	4697	< 0.001	↓	↑
DO	2917	3232	0.09	6418	8938	< 0.001	–	↑

Monkeys	RT (ms) in no cued trials (mean RT ± S.E.)							
	pure runs			mixed runs			ATX Effect	
	saline	ATX	P values	saline	ATX	P values	pure runs	mixed runs
GU	156 ± 1.4	158 ± 1.2	0.32	165.5 ± 2.9	163.1 ± 2	0.54	–	–
CA	201 ± 3.7	198 ± 1.7	0.36	203.7 ± 5.7	208.5 ± 3.1	–	–	–
CE	NA	NA	NA	231.2 ± 4.5	212.8 ± 5.5	0.06	NA	–
EL	226.2 ± 1.2	245.8 ± 1.1	< 0.001	231.5 ± 2.3	240.7 ± 1.3	0.01	↑	↑
TO	243.2 ± 1.2	244.4 ± 1	< 0.001	261.1 ± 2.4	259.9 ± 2	–	↑	–
HN	225.1 ± 1.3	244.2 ± 1	< 0.001	245.9 ± 1.9	246 ± 1.5	–	↑	–
DO	217.9 ± 0.4	231.6 ± 0.4	< 0.001	227.6 ± 1	236.6 ± 0.7	< 0.001	↑	↑

which suggest a link between pupil size and attentional orienting. This result nicely fits with previous reports revealing a link between pupil diameter and cognitive load or attentional performance (Murphy et al., 2014; Brink et al., 2016; Irons et al., 2017). All these results suggest that the impact of a boost in NE availability on visuo-spatial attention can be predicted from the pupil size and might depend on the level of prediction provided by the context. This effect might be more pronounced when attentional orienting involves highly informative and reliable cues.

In addition, our results show a different effect of ATX in pure versus mixed runs, the former being devoid of spatial cues and distractors as opposed to the latter one. First, ATX more consistently affected the rate of success (i.e. number of correct trials) across animals in the mixed runs compared to the pure runs. Second, when focusing on the non-cued trials in both types of runs, it appears that ATX more consistently increased RTs for these trials in pure runs while it only marginally affected RTs for these particular trials in mixed runs. In our experimental design, the monkeys performed about 3 times more mixed runs trials compared to pure runs trials. It is thus possible that the impact of ATX

on performance was biased toward the most prevalent type of runs (i.e. mixed runs) and more specifically toward the most prevalent type of trials (i.e. valid trials that represented 80% of the trials, with a spatial cue accurately predicting the location of the target). At the time of testing, all the animals had extensive experience with the task and the alternations between the pure and mixed runs. We thus suggest that the difference of ATX effect on pure versus mixed runs might be interpreted in terms of a trade-off in performance that depended on the context. This finding is in line with the idea that the LC-NE system facilitates the mobilization of sensory and attentional resources to process information of the environment (Varazzani et al., 2015) and to provide behavioral flexibility, notably in the ability to shift attentional set (Lapiz and Morilak, 2006; McGaughy et al., 2008; Newman et al., 2008; Seu et al., 2009; Cain et al., 2011; Bradshaw et al., 2016). NE-dependent improvement in performance has been reported in other tasks involving working memory (Gamo et al., 2010), cognitive control (Faraone et al., 2005), sustained attention (Berridge et al., 2012) or sensory discrimination (Gelbard-sagiv et al., 2018). Our results further suggest that, beyond a global adjustment of the behavior to the context, ATX

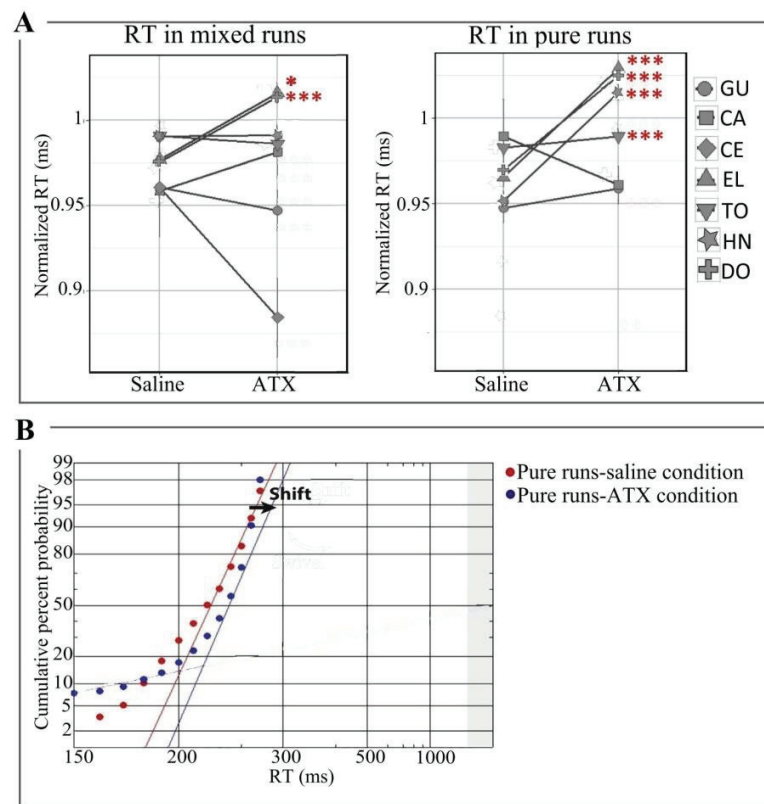


Fig. 5. ATX effect on RTs in non-cued trials in mixed and pure runs for the highest dose of ATX (1.0 mg/kg for CE, EL, TO, HN, DO and 1.5 mg/kg for GU and CA). **A:** For each animal and each pharmacological condition, we computed the normalized RTs in non-cued trials in mixed (left panel) and pure (right panel) runs across runs (mean $\pm$ s.e) by dividing RTs by the root mean square separately for each type of runs (pure and mixed) and each monkey. **B:** Example of reciprocit plot in non-cued trials in mixed and pure runs in the saline and ATX conditions for monkey EL. * p -value < 0.05; *** p -value < 0.001.

fine-tunes the behavior at the level of the trial to maximize reward rate, leading to a trade-off in the infrequent trials (Aston-Jones and Cohen, 2005; Bouret and Sara, 2005; Corbetta et al., 2008; Fazlali et al., 2016).

Thus, to answer our first question as to which components of visuo-spatial attention are under the influence of NE availability, our results points towards a specific effect onto the dynamic and flexible components of attention, namely spatial orienting and executive control when the context is highly predictive. Note that the effect of ATX, at the highest dose used in the present study, might have also influenced the dopamine transmission in the brain and in particular in the prefrontal cortex (Bymaster et al., 2002; Upadhyaya et al., 2013). At this stage, one cannot rule out this possibility and future studies should tackle this difficult challenge to tease apart the specificity of each of these two major neuromodulators onto attentional processes.

4.2. ATX-boosting effect on spatial orienting reflects changes on both sensory accumulation rate and decision threshold

The detection of a target involves both a perceptual process that can be modelled by an accumulation of information, and a decision-making step more related to top-down processes, that can be modelled by the application of a decision threshold (Noorani and Carpenter, 2016). Thus, in addition to measuring the impact of ATX on attentional scores using median reaction times, we also sought to identify ATX-driven variations in accumulation rate and decision threshold by comparing

RT distributions using LATER model statistics. First, the LATER model revealed that the adaptation to the context observed under ATX condition, highlighted by a specific improvement of attentional orienting, is explained by a lower decisional threshold in ATX condition compared to saline condition. Second, we found a faster accumulation rate specifically for the trials in which the target was preceded by a predictive spatial cue (validly cued trials) under ATX with respect to saline. In other words, under high NE availability, monkeys both accumulated the available sensory evidence faster and needed less sensory information to take their decision to saccade toward the target, specifically in the prevalent valid trials. On the contrary, we observed a slower accumulation rate in the ATX condition compared to the saline condition in the pure runs. This finding is in line with an increasing number of studies showing that NE influences bottom-up processes, even at very early-stages of sensory signal processing improving the signal-noise ratio in sensory cortex in response to incoming stimuli, to shape the behavior according to the environment (see Navarra and Waterhouse, 2018; Waterhouse and Navarra, 2018). For example, it has been shown that following a systemic injection of ATX, neuronal responses to light stimuli was enhanced in dorsal lateral geniculate nucleus (i.e. the primary sensory relay for visual information from the retina to the visual cortex) in anesthetized rats (Navarra et al., 2013). A recent study showed that manipulating the NE level in humans modulates the perceptual sensitivity to detect a visual target and this effect reflected changes in evoked potentials and fMRI signals in visual cortex (Gelbard-sagiv

et al., 2018). At rest, ATX was also found to reduce the functional correlation strength within sensory networks and to modify the functional connectivity between the LC and the fronto-parietal attention network (Guedj et al., 2016, 2017), involved in visuo-spatial orienting (Corbetta et al., 2008).

Thus, to get to our second aim that was to characterize the action of NE availability onto the visuo-spatial components, our results points toward two complementary actions of NE, on both bottom-up and top-down processes. Our results bring new evidence to the role of NE on attentional processes. We highlight, in particular, the impact of the context on its effect on attentional processes. We also pinpoint its complex mechanism of action on spatial attention, exerted at different levels, likely reflecting changes within sensory cortex leading to faster accumulation rate to incoming stimuli as well as the adjustment of the decisional threshold via an action of NE within prefrontal regions (Robbins and Arnsten, 2009; Arnsten, 2011; Arnsten and Pliszka, 2011).

Conflict of Interest

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgements

We thank Gislène Gardechaux, Frédéric Volland, Roméo Salemmé, Eric Koun, Jean-Luc Charieau, Fidji Francioly and Serge Pinède for technical and engineering assistance and Elvio Blini for his help with the linear mixed models. This work was funded by the French National Research Agency (ANR) ANR-14-CE13-0005-1 grant. It was also supported by the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR.

References

- Albares, M., Criaud, M., Wardak, C., Nguyen, S.C.T., Ben Hamed, S., Boulinguez, P., 2011. Attention to baseline: does orienting visuospatial attention really facilitate target detection? *J. Neurophysiol.* 106.
- Arnsten, A.F.T., 2011. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol. Psychiatry* 69, e89–e99.
- Arnsten, A.F.T., Pliszka, S.R., 2011. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 99, 211–216.
- Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of locus coeruleus-noradrenaline function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 403–450.
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., Walker, S., 2014. Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. *ArXiv14065823 Stat.*
- Berridge, C.W., Shumsky, J.S., Andrzejewski, M.E., McGaughy, J.A., Spencer, R.C., Devilbiss, D.M., Waterhouse, B.D., 2012. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic α_1 - and α_2 -receptors. *Biol. Psychiatry* 71, 467–473.
- Bouret, S., Sara, S.J., 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28, 574–582.
- Bradshaw, S.E., Agster, K.L., Waterhouse, B.D., McGaughy, J.A., 2016. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: the basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res.* 1641, 245–257.
- Brink, R.L., Van Den, Murphy, P.R., Nieuwenhuis, S., 2016. Pupil Diameter Tracks Lapses of Attention 1–16.
- Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., Morin, S.M., Gehlert, D.R., Perry, K.W., 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27, 699–711.
- Cain, R.E., Wasserman, M.C., Waterhouse, B.D., McGaughy, J.A., 2011. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev. Cogn. Neurosci.* 1, 552–559.
- Carpenter, R.H., Williams, M.L., 1995. Neural computation of log likelihood in control of saccadic eye movements. *Nature* 377, 59–62.
- Chica, A.B., Martín-Arévalo, E., Botta, F., Lupiáñez, J., 2014. The Spatial Orienting paradigm: how to design and interpret spatial attention experiments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 40, 35–51.
- Clark, C.R., Geffen, G.M., Geffen, L.B., 1989. Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia* 27, 131–139.
- Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G.L., 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306–324.
- Coull, J.T., Nobre, A.C., Frith, C.D., 2001. The noradrenergic 2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cerebr. Cortex* 11, 73–84.
- Dragone, A., Lasaponara, S., Pinto, M., Rotondaro, F., Luca, M. De, Doricchi, F., 2018. Expectancy modulates pupil size during endogenous orienting of spatial attention. *Cortex* 102, 57–66.
- Fan, J., McCandless, B.D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M.I., 2002. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 340–347.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Spencer, T., Michelson, D., Adler, L., Reimherr, F., Seidman, L., 2005. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 15, 664–670.
- Fazlali, Z., Ranjbar-Slamloo, Y., Adibi, M., Arabzadeh, E., 2016. Correlation between cortical state and locus coeruleus activity: implications for sensory coding in rat barrel cortex. *Front. Neural Circuits* 10, 14.
- Gamo, N.J., Wang, M., Arnsten, A.F.T., 2010. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α_2 -adrenergic and dopamine D1 receptors. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 49, 1011–1023.
- Gelbard-sagiv, H., Magidov, E., Gelbard-sagiv, H., Magidov, E., Sharon, H., Hendler, T., Nir, Y., 2018. Noradrenaline modulates visual perception and late article noradrenaline modulates visual perception and late visually evoked activity. *Curr. Biol.* 28, 2239–2249 e5.
- Greene, C.M., Bellgrove, M.A., Gill, M., Robertson, I.H., 2009. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia* 47, 591–594.
- Guedj, C., Meunier, D., Meunier, M., Hadj-Bouziane, F., 2017. Could LC-NE-dependent adjustment of neural gain drive functional brain network reorganization? *Neural Plast.* 2017, 4328015.
- Guedj, C., Monfardini, E., Reynaud, A.J., Farné, A., Meunier, M., Hadj-Bouziane, F., 2017. Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest. *Cerebr. Cortex* 27 (10), 4691–4700.
- Hadj-Bouziane, F., Monfardini, E., Guedj, C., Gardechaux, G., Hynaux, C., Farné, A., Meunier, M., 2014. The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *Neuroimage* 86, 536–543.
- Hamood, A.W., Marder, E., 2014. Animal-to-Animal variability in neuromodulation and circuit function. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 79, 21–28.
- Hart, A.B., de Wit, H., Palmer, A.A., 2012. Genetic factors modulating the response to stimulant drugs in humans. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 12, 537–577.
- Irons, J.L., Jeon, M., Leber, A.B., 2017. Pre-stimulus pupil dilation and the preparatory control of attention. *PLoS One* 12, 1–21.
- Kim, C.-H., Hahn, M.K., Joung, Y., Anderson, S.L., Steele, A.H., Mazei-Robinson, M.S., Gizer, I., Teicher, M.H., Cohen, B.M., Robertson, D., Waldman, I.D., Blakely, R.D., Kim, K.-S., 2006. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 19164–19169.
- Koda, K., Ago, Y., Cong, Y., Kita, Y., Takuma, K., Matsuda, T., 2010. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J. Neurochem.* 114 (no-no).
- Lapiz, M.D.S., Morilak, D.A., 2006. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience* 137, 1039–1049.
- Larsen, R.S., Waters, J., 2018. Neuromodulatory correlates of pupil dilation. *Front. Neural Circuits* 12, 21.
- Los, S.A., 1996. On the origin of mixing costs: exploring information processing in pure and mixed blocks of trials. *Acta Psychol.* 94, 145–188.
- Los, S.A., Knol, D.L., Boers, R.M., 2001. The foreperiod effect revisited: conditioning as a basis for nonspecific preparation. *Acta Psychol.* 106, 121–145.
- McGaughy, J., Ross, R.S., Eichenbaum, H., 2008. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience* 153, 63–71.
- Murphy, P.R., Vandekerckhove, J., Nieuwenhuis, S., 2014. Pupil-Linked Arousal Determines Variability in Perceptual Decision Making. pp. 10.
- Navarra, R.L., Clark, B.D., Zitnik, G.A., Waterhouse, B.D., 2013. Methylphenidate and atomoxetine enhance sensory-evoked neuronal activity in the visual thalamus of male rats. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 21, 363–374.
- Navarra, R.L., Waterhouse, B.D., 2018. Considering noradrenergically mediated facilitation of sensory signal processing as a component of psychostimulant-induced performance enhancement. *Brain Res.* <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.06.027>.
- Newman, L.A., Darling, J., McGaughy, J., 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berlin)* 200, 39–50.
- Noorani, I., Carpenter, R.H.S., 2016. The LATER model of reaction time and decision. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 64, 229–251.
- Noudoost, B., Moore, T., 2011. The role of neuromodulators in selective attention. *Trends Cognit. Sci.* 15, 585–591.
- Posner, M.I., 1980. Orienting of attention. *Q. J. Exp. Psychol.* 32, 3–25.
- Robbins, T.W., Arnsten, A.F.T., 2009. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation Executive Function: The Set of Processes that Help to Optimize Performance in Complex Conditions Requiring Several Components of Cognitive Function.
- Seu, E., Lang, A., Rivera, R.J., Jentsch, J.D., 2009. Inhibition of the norepinephrine transporter improves behavioral flexibility in rats and monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)* 202, 505–519.
- Upadhyaya, H.P., Desai, D., Schuh, K.J., Bymaster, F.P., Kallman, M.J., Clarke, D.O., Durell, T.M., Trzepacz, P.T., Calligaro, D.O., Nisenbaum, E.S., Emmerson, P.J., Schuh, L.M., Bickel, W.K., Allen, A.J., 2013. A review of the abuse potential assessment of

- atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* (Berlin) 226, 189–200.
- Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S., Bouret, S., 2015. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J. Neurosci.* 35, 7866–7877.
- Walker, R., Benson, V., 2013. Remote distractor effects and saccadic inhibition: spatial and temporal modulation. *J. Vis.* 13, 1–21.
- Wardak, C., Ramanoël, S., Guipponi, O., Boulinguez, P., Ben Hamed, S., 2012. Proactive inhibitory control varies with task context. *Eur. J. Neurosci.* 36, 3568–3579.
- Waterhouse, B.D., Navarra, R.L., 2018. The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing: a historical review and current perspectives. *Brain Res.* 1–15.
- Whelan, R., Conrod, P.J., Poline, J.B., Lourdasamy, A., Banaschewski, T., Barker, G.J., Bellgrove, M.A., Büchel, C., Byrne, M., Cummins, T.D.R., Fauth-Bühler, M., Flor, H., Gallinat, J., Heinz, A., Ittermann, B., Mann, K., Martinot, J.L., Lalor, E.C., Lathrop, M., Loth, E., Nees, F., Paus, T., Rietschel, M., Smolka, M.N., Spanagel, R., Stephens, D.N., Struve, M., Thyreau, B., Vollstaedt-Klein, S., Robbins, T.W., Schumann, G., Garavan, H., 2012. Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nat. Neurosci.* 15, 920–925.
- Witte, E.A., Marrocco, R.T., 1997. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affect the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology* (Berlin) 132, 315–323.

Chapitre 5

Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'exploration spontanée

Etude 2

Atomoxetine adjusts attentional orienting during image exploration

Amélie J. Reynaud, Elvio Blini, Eric Koun, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane

Points essentiels

Dans cette étude, nous avons testé l'effet d'une injection d'un inhibiteur de la recapture de la NA, l'atomoxetine (ATX), chez quatre singes effectuant une tâche d'exploration spontanée d'images. Nous avons présenté trois catégories d'images aux animaux : des images intactes comprenant des visages de singes et des paysages et des images de paysages brouillés. Les animaux pouvaient explorer les images sans instruction spécifique et ils recevaient une récompense à la fin de chaque essai quel que soit leur comportement. Nous avons utilisé un modèle de saillance permettant d'estimer les zones de l'image les plus susceptibles d'attirer le regard des animaux de part leurs propriétés physiques (couleur, intensité et orientation). Notre objectif était de déterminer l'influence de l'ATX sur l'orientation de l'attention, mesurée par les mouvements oculaires.

Nos résultats montrent que : (1) l'ATX augmente la durée des fixations pour toutes les catégories d'images, (2) l'ATX renforce le comportement des animaux, observé en condition contrôle en augmentant la quantité de saillance observée pour les images brouillées et à l'inverse en diminuant la saillance observée pour les images intactes, et (3) que cet effet est corrélé avec l'effet de l'ATX sur les paramètres de l'exploration (nombre et durée des fixations). En conclusion, les résultats de cette étude montrent que l'ATX module la manière dont les animaux explorent les images. Ces résultats suggèrent que l'ATX impacte l'orientation spatiale de l'attention en fonction du contenu de l'image, autrement dit du contexte.

Atomoxetine modulates attentional orienting during image exploration

Amélie J. Reynaud^{1,2}, Elvio Blini^{1,2}, Eric Koun^{1,2}, Martine Meunier^{1,2}, Fadila Hadj-Bouziane^{1,2}

¹ INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center,
ImpAct Team, Lyon, F-69000, France;

² University UCBL Lyon 1, F-69000, France

Corresponding authors: Amélie Reynaud, amelie.reynaud@inserm.fr and Fadila Hadj-Bouziane, fadila.hadj-bouziane@inserm.fr - INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 avenue Doyen Lépine 69500 BRON, France.

Keywords: Norepinephrine, monkeys, free viewing/ free exploration, saliency map/priority map,

Abstract

Visuo-spatial attentional orienting is fundamental to selectively process relevant information, depending on both visual attributes of the elements in the environment and our goals and needs. Growing evidence suggest that the impact of the locus-cœruleus-norepinephrine (LC-NE) system in attentional orienting processes depends on the context. Most of these studies used simple visual displays encompassing a target and various distractors, often preceded by cues to orient the attentional focus. Here, we aimed to determine the impact of NE on attentional orienting in more naturalistic conditions, and without explicit manipulations of the focus of attention. We tested the effects of ATX injections on four monkeys performing a free exploration task, in which three different categories of images were presented (intact images, i.e. landscape and monkey face images, and scrambled landscape images). First, we found that the monkeys spent more time on each fixation under ATX as compared to the control condition, regardless of the image content. We then used the Graph-Based Visual Saliency model, which is based on three feature dimensions (color, intensity and orientation), and found that ATX modulated the stimulus-directed orientation of attention, measured as the mean saliency of fixation

locations. Moreover, this effect of ATX on stimulus-directed orientation was correlated with the effect of ATX on the number and duration of fixations. Our results suggest that NE adjusts the type of attentional orienting depending on the image content.

Introduction

When exploring the environment, the brain receives a multitude of information of different modalities. In the visual modality, visuo-spatial attentional orienting is fundamental to selectively process information, depending both of the visual attributes of the elements in the environment and our goals and needs. Growing evidence suggest an involvement of the locus-cœruleus-norepinephrine (LC-NE) system in the process of attentional orienting (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001; Dragone et al. 2018; Reynaud et al. 2019). These studies modulated NE transmission using pharmacological agents and showed that NE improves attentional orienting when the context is predictive, i.e. when a cue accurately predicts the location of the upcoming target in the large majority of the trials (80% of the total trials) (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001; Reynaud et al. 2019). Another recent study reported larger increase of diameter of the pupil, often considered as a proxy of the LC-NE activity, in predictive contexts (in which the cue accurately predicted the location of the upcoming target in 80% of the trials) as compared to non-predictive contexts (50%, chance level, Dragone et al. 2018). The effect of NE on visuo-spatial attentional orienting thus seems to depend on the context in which the task is performed. These studies used spatial cueing tasks, in which the focus of attention was explicitly manipulated using spatial cues predicting the location of the upcoming target. In addition, most of the conditions in which the effect of NE modulations has been tested on visuo-spatial attentional orienting used simple visual displays (e.g. encompassing one target and potentially a distractor), adapted for laboratory testing.

Here, we aimed to determine the impact of NE on attentional orienting in more naturalistic conditions, without any explicit manipulation the focus of attention. We thus tested four monkeys in a free exploration task under two conditions: after saline administration, used as a control condition, and after atomoxetine (ATX) administration, a NE re-uptake inhibitor that enhances the level of NE in the brain. The animals were

presented with static images that they could freely explore for three seconds. The overt orienting of attention during visual exploration can be inferred from gaze position, and can follow low-level features of the image content (e.g. color, luminance) or the subject's own interest, motivation, etc... These two types of attentional orienting correspond respectively to bottom-up and top-down influences (Corbetta and Shulman 2002; Buschman and Miller 2007; Corbetta et al. 2008), and are integrated/ combined in priority maps to determine the attentional priority (Itti and Koch 2000; Bisley and Mirpour 2019). The animals viewed three different categories of images: intact images, i.e. landscape and monkey face images, and scrambled landscape images. We measured the animals' eye movements while they explored the images. We investigated the effect of ATX on the total exploration duration as well as the number and mean duration of fixations. Then, to assess the degree to which the animals' gaze was influenced by salient features in the images such as color, intensity and orientation, i.e. to estimate the bottom-up influences, we computed the saliency map for each image using the Graph-Based Visual Saliency model (GBVS, Harel et al. 2006); we therefore compared the mean saliency of the locations the animals explored in saline versus ATX conditions. Based on the previous findings about the role of NE on attentional orienting discussed above, we hypothesized that ATX could potentially influence the way the animals orient their attention depending on the image content. Given the influences of the LC-NE on sensory regions (Navarra and Waterhouse 2019; Waterhouse and Navarra 2019), including the visual cortex, and on frontal regions controlling top-down processes (Arnsten et al. 2012; Berridge and Spencer 2016), we further postulated that ATX could influence priority maps through modulation of both types of visuo-spatial attentional orienting in free viewing exploration, i.e. stimulus directed and top-down directed orientation.

Methods

Subjects

Four female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) aged 5-14 years participated to this study (monkeys CA, GU, GE and CE). Animals had free access to water and were maintained on a food regulation schedule, individually optimized to maintain stable motivation and performance. This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of

the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes and authorized by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

Experimental set-up

Monkeys were seated in a primate chair in a sphinx position, with the head immobilized via a surgically implanted plastic MRI-compatible head post (CE and GE) or a non-invasive head restraint helmet (CA and GU) (Hadj-Bouziane et al. 2014), in front of a computer screen (distance: 57cm). Eye position was sampled at 120 Hz using an infrared pupil tracking system (ISCAN Raw Eye Movement Data Acquisition Software) interfaced with a program for stimulus delivery and experimental control (Presentation®).

Behavioral task

The task consisted in the passive viewing of static natural images. Prior to the exploration task, we used a 5-points procedure to calibrate the eye-tracker: the central point was at the center of the monitor, and the four other points were presented at 10° eccentricity on the right, left, top and bottom from the central point. During the exploration task, monkeys were first required to fixate a central cross for 500ms to initiate the trial (4° window for CA and GU; 3° window for GE and CE), to ensure that exploration started in the vicinity of the center. Then, one image was presented for 3000ms and the monkeys were free to explore it. During the inter-trial interval (800 to 1400ms), the monkeys received a reward regardless of their exploratory pattern during the previous trial.

Each testing session comprised the presentation of 30 images, subdivided into 3 categories: 10 monkey face images (584 x 584 pixels, 10° x 10°), 10 natural landscape images (876 x 584 pixels, 15° x 10°), and 10 scrambled landscape images (876 x 584 pixels, 15° x 10°). Each category comprised 5 original images and 5 horizontally flipped images, in order to control for possible biases in the lateralized distribution of objects or salient features across the images (see figure 1A for an example of images presented in one testing session). The monkey face images were the same across all sessions, whereas new landscape and scrambled images were presented at every session. Within a given session, the order of the

stimuli (and categories) presentation was randomized. Monkey face images were collected from the internet (criteria: neutral emotion) and the landscape images were collected from the MIT places database (from 2 categories: badland and cabin outdoor; Zhou et al. 2014, 2017). The scrambled landscape images were generated by taking the two-dimensional fourier transform of the natural landscape images, scrambling the phase, and then taking the inverse fourier transform. This preserves the second order statistics of the images, while interfering with higher-order statistics.

Drug administration

Once the animals were accustomed with the behavioral task and to intramuscular injections, atomoxetine (ATX, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) and saline (control) administration sessions began. ATX is a potent NE reuptake inhibitor, as shown in previous studies (Bymaster et al. 2002; Koda et al. 2010). We chose the smallest efficient doses reported in previous studies conducted in monkeys (Gamo et al. 2010; Reynaud et al. 2019). Each experiment started with one week of saline administration, followed by 2 or 4 weeks of testing with different doses of ATX: 0.5mg/kg and 1mg/kg (GE and CE) or 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 1mg/kg and 1.5mg/kg (CA and GU). For a given week, the same dose of ATX was administered every day to the animals. ATX or saline was administered intramuscularly 30 min prior to testing. In total, for each animal, we collected 3 to 5 sessions with each dose of ATX and 3 to 5 sessions of saline condition.

Data analysis

The data were analyzed separately for each monkey. Eye movements were visually inspected with a customized toolbox implemented in MATLAB. Eye movements were recorded during the fixation and stimulus presentation period. To adjust the eye position with the center of the stimulus, we subtracted from each sample collected during the image presentation its baseline, i.e. the mean eye position during the fixation period.

Pupil diameter - We computed the averaged normalized pupil diameter in the fixation period (500ms before the image onset), for each animal and each pharmacological condition. For each trial, the mean pupil diameter across this 500ms window was divided

by the root mean square separately for each animal. These measures were then compared across pharmacological conditions.

Explorations parameters - First, we calculated the total duration of the exploration as the percentage of time that monkeys spent exploring the image per trial, i.e. the number of samples recorded inside the stimulus ($\pm 2^\circ$) divided by the total number of samples recorded during image presentation. Then, we defined fixation events, using EyeMMV toolbox implemented in MATLAB (Krassanakis et al. 2014), as eye positions lasting at least 70ms within a location of 1.2° of radius. The first fixation was excluded from the analysis as it was a direct consequence of the preceding central fixation period. All fixations which fell outside the image were excluded from the analysis ($\pm 2^\circ$ tolerance). We calculated the fixation number per trial and the duration of each fixation.

To assess the effects of ATX on the exploration parameters, we calculated for each trial within each category of images the difference between the mean fixation duration or number of fixations in ATX and saline conditions:

$$\Delta \text{Fixation_Duration} = \frac{\text{Fixation_Duration}_{\text{ATX}} - \text{mean Fixation_Duration}_{\text{Saline}}}{|\text{mean Fixation_Duration}_{\text{Saline}}|} \times 100$$

$$\Delta \text{Fixation_Number} = \frac{\text{Fixation_Number}_{\text{ATX}} - \text{mean Fixation_Number}_{\text{Saline}}}{|\text{mean Fixation_Number}_{\text{Saline}}|} \times 1000$$

Computation of the saliency-related fixations - We used the Graph-Based Visual Saliency model (GBVS, Harel et al. 2006) to compute the saliency map of each image presented. The objective was to determine the impact of the visual saliency of the image on gaze orientation, which could reflect a stimulus-based capture of visuo-spatial attentional orienting in the image. This model uses a graph-based approach to obtain a saliency map which is dependent on global information. First, the feature maps were computed based on three dimensions (color, intensity and orientation). Then, activation maps were computed as a directional graph with edge weights depending on the dissimilarity or closeness of neighborhood nodes. Moreover, a distance penalty function was applied, so that nodes which are distant only weakly interact. These activation maps were then normalized to

concentrate activation into a few key locations, and further combined into saliency maps (figure 1B). Based on these saliency maps, we calculated the mean saliency corresponding to each map and the mean saliency within the fixation events (saliency-related fixation). For that, we calculated the mean value of saliency inside a square of 2° around the center of each fixation event. The first fixation and all fixations outside the image were excluded from the analysis ($\pm 2^\circ$ tolerance). Thus, contrary to the saliency-related fixations, the mean saliency map was independent of the monkeys' behavior. Then, to assess the effects of ATX on the saliency-related fixations, we calculated for each trial within each category of images the difference between the mean saliency-related fixations in ATX and saline conditions:

$$\Delta \text{saliency} = \frac{\text{Saliency-related fixations}_{\text{ATX}} - \text{mean Saliency-related fixations}_{\text{Saline}}}{|\text{mean Saliency-related fixations}_{\text{Saline}}|} \times 100$$

Statistical analysis

We used linear mixed models (using the 'lme4' package for R, Bates et al. 2014) to examine the effect of ATX on the different variables computed above, for each monkey. As a first step, we defined a model containing the most appropriate random effects (i.e. grouping factors and hierarchical structure of the data). Random effects were thus introduced sequentially, and their effect on model fit was assessed through Likelihood Ratio Tests (LRT): residuals of each model were compared, and the one with significantly lower deviance as assessed by a chi-squared test was chosen (table 1). We then tested the effect of the pharmacological condition and image category as fixed factors to evaluate the effect of ATX on the exploration duration, fixation number and fixation duration. Finally, post-hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the 'lsmeans' package for R (Lenth 2016, p-adjusted with false discovery rate method, Benjamini and Hochberg 1995) to assess the effect of the different doses of ATX and the different categories of images.

Then, we used one-sample t-tests to determine whether the $\Delta \text{saliency}$ differed significantly from 0 in the ATX condition, i.e. to determine the influence of the different doses of ATX on saliency-related fixations with respect to the saline condition. To test the relationship between the exploratory parameters and the $\Delta \text{saliency}$ in ATX and saline conditions, we

used Spearman's correlation tests including all monkeys to assess the correlation between the mean saliency-related fixations in saline condition and Δ saliency. Finally, we tested the relationship between Δ saliency and Δ Fixation_duration or Δ Fixation_number using a Spearman's correlation test including all monkeys.

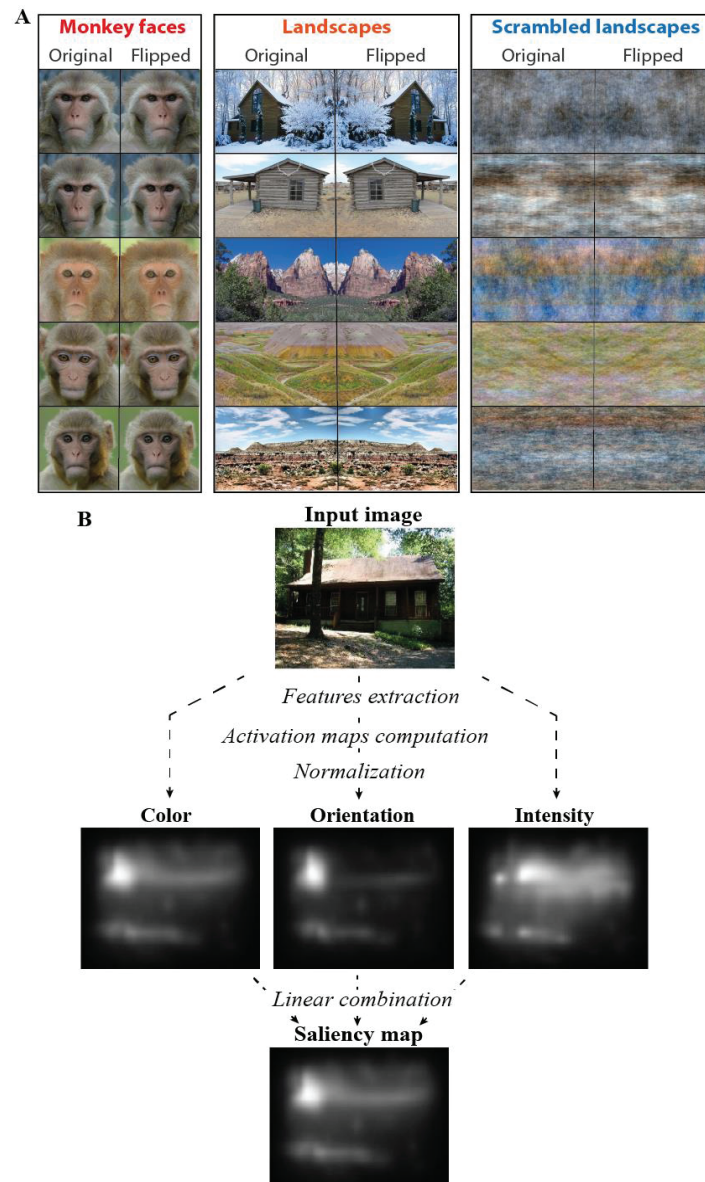


Figure 1. Image categories and GBVS model. **A:** Example of images presented in the exploration task during one testing session. Each testing session comprised the presentation of 30 images of 3 different categories: 10 monkey faces, 10 natural landscape images and 10 scrambled landscape images. Each category comprised 5 original images and 5 horizontally flipped images. **B:** To compute the image saliency map, we used the Graph-Based Visual Saliency model (GBVS, Harel et al. 2006). This model computes the activation maps based on several features (color, intensity and orientation), normalizes them, and finally combines all the maps into one single saliency map.

Table1. Linear mixed models.

Variables	Family of linear mixed model	Random factors	Fixed factors
Duration of exploration	Gaussian	Session and mirror image	Pharmacological condition and image category
Number of fixations	Gaussian	Session and mirror image	Pharmacological condition and image category
Duration of fixations	Gaussian	Session, mirror image and trial	Pharmacological condition and image category
Saliency-related fixations	Gaussian	Session, mirror image and trial	Pharmacological condition and image category
Normalized pupil diameter	Gaussian	Session	Pharmacological condition
Saliency map	Gaussian	maps	Image category

For each variable, we defined a model containing the most appropriate random effects (i.e. grouping factors and their possible nesting) and we tested the effects of the fixed factors (i.e. experimental manipulations). Random effects were sequentially introduced, and their effect on model fit was assessed through Likelihood Ratio Tests (see methods).

Results

Effect of ATX on pupil diameter (Figure 2) - We found a significant main effect of pharmacological condition on pupil diameter in all monkeys ($\chi^2_{(4)}=697.9$, $p<0.001$ for CA, $\chi^2_{(4)}=1004.3$, $p<0.001$ for GU, $\chi^2_{(2)}=89.8$, $p<0.001$ for CE, $\chi^2_{(2)}=46.1$, $p<0.001$ for GE). All doses of ATX significantly increased the pupil diameter compared to the saline condition (CA: $|t|_{(608.3)}=4.6$, $p<0.001$ with 0.1mg/kg, $|t|_{(608.3)}=11.6$, $p<0.001$ with 0.5mg/kg, $|t|_{(473.1)}=15.4$, $p<0.001$ with 1mg/kg, $|t|_{(608.3)}=21.6$, $p<0.001$ with 1.5mg/kg; GU: $|t|_{(711)}=4$, $p<0.001$ with 0.1mg/kg, $|t|_{(711)}=13$, $p<0.001$ with 0.5mg/kg, $|t|_{(712.3)}=18.2$, $p<0.001$ with 1mg/kg, $|t|_{(711)}=27.8$, $p<0.001$ with 1.5mg/kg; CE: $|t|_{(443)}=2.8$, $p=0.005$ with 0.5mg/kg, $|t|_{(437.4)}=9.2$, $p<0.001$ with 1mg/kg; GE: $|t|_{(443)}=4.8$, $p<0.001$ with 0.5mg/kg, $|t|_{(424.2)}=6.4$, $p<0.001$ with 1mg/kg).

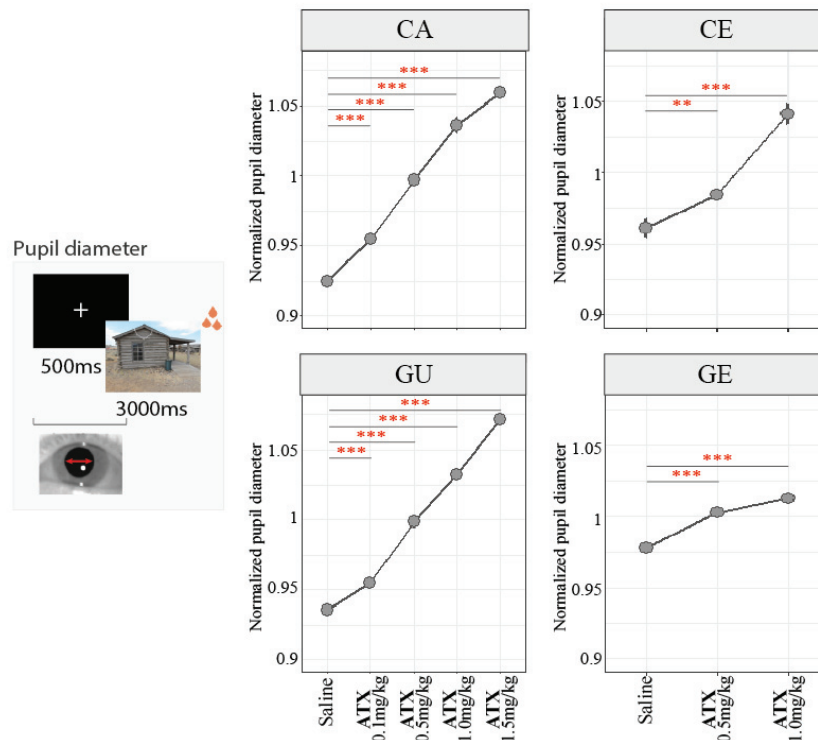


Figure 2. ATX effect on pupil diameter. For each animal and each pharmacological condition, we computed the normalized averaged pupil diameter (mean $\pm$ s.e.) during the fixation period (500ms before the image onset). ATX significantly increased pupil diameter as a function of the dose, in all monkeys, during the fixation period. **:p-value < 0.01; ***:p-value < 0.001

Effect of ATX on the exploration parameters – The effects of different doses of ATX on the exploration parameters, namely the total duration, the fixation number and the fixation duration are summarized in Table 2. The most consistent effect of ATX across animals concerned the fixation duration (Figure 3). We found a significant main effect of pharmacological condition on fixation duration for 3 out of 4 monkeys ($\chi^2_{(4)}=21.2$, $p<0.001$ for CA, $\chi^2_{(4)}=64$, $p<0.001$ for GU and $\chi^2_{(2)}=77.9$, $p<0.001$ for CE). ATX significantly increased the fixation duration for all images categories in these 3 monkeys (CA: $|z|=4.1$, $p<0.001$ with 1mg/kg of ATX; GU: $|z|=9.1$, $p<0.001$ with 0.5mg/kg of ATX, $|z|=5.2$, $p<0.001$ with 1mg/kg of ATX, $|z|=4.5$, $p<0.001$ with 1.5mg/kg of ATX; CE: $|t|_{(2702)}=11.9$, $p<0.001$ with 0.5mg/kg of ATX). This effect was accompanied by a significant interaction between pharmacological condition and image category for two monkeys ($\chi^2_{(8)}=20.8$, $p=0.007$ for GU and $\chi^2_{(4)}=61.1$, $p<0.001$ for CE). For monkey CE, fixation duration increased for monkey faces ($t_{(2700)}=-8.2$, $p<0.001$) and scrambled landscape images ($|t|_{(2702)}=9.8$, $p<0.001$) with

0.5mg/kg of ATX whereas it decreased for landscapes ($|t|_{(2683)}=2.8$, $p=0.008$) and scrambled landscape images ($|t|_{(2700)}=2.1$, $p=0.03$) with 1.0mg/kg of ATX. For monkey GU, fixation duration overall increased most consistently with ATX 0.5 mg/Kg, in which the effect was detected for all image categories ($|z|=7.4$, $p<0.001$ for monkey face, $|z|=3.4$, $p=0.003$ for landscape and $|z|=4.6$, $p<0.001$ for scrambled landscape). Other doses were also associated with increased fixation duration, but less consistently across image categories (0.1mg/kg: $|z|=2.1$, $p=0.04$ for monkey face; 1mg/kg: $|z|=4.7$, $p<0.001$ for monkey face; 1.5mg/kg: $|z|=2.4$, $p=0.02$ for monkey face, $|z|=3.3$, $p=0.003$ for scrambled landscape). As illustrated in figure 3, the effect of the different doses of ATX on fixation duration varied across animals. For each animal, we found that a given dose of ATX enhanced more effectively the fixation duration as compared to the other doses, without any systematic bias for a given category. For monkeys GU and CE, this effect was found with the ATX dose of 0.5mg/kg. For monkey CA, this effect was found with a higher dose of ATX, that is 1mg/kg.

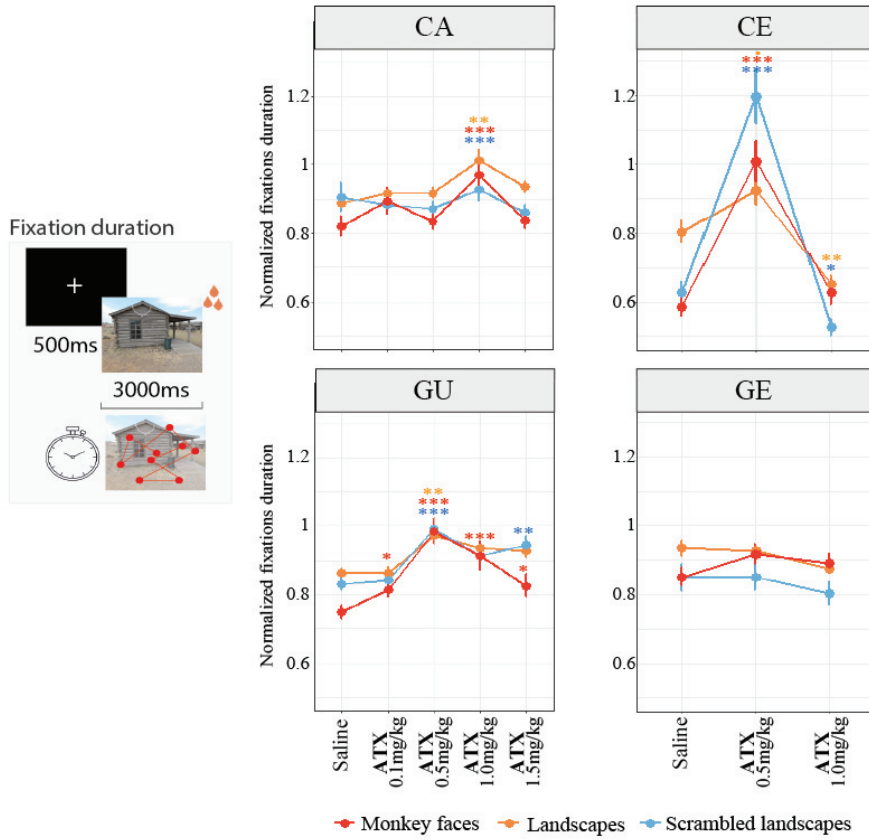


Figure 3. ATX effect on fixation duration. For each animal, each pharmacological condition and each image category, we computed the averaged normalized (mean divided by the root mean square) fixation duration (mean $\pm$ s.e.). Our results show that ATX increased the fixation duration for 3 out of 4 monkeys, regardless of the image category. *:p-value<0.05; **:p-value<0.01; ***:p-value<0.001.

The other exploration parameters, i.e. exploration duration and fixation number, were also impacted by ATX injections for two monkeys (CE and GE). Depending of the dose of ATX, the exploration duration was either increased (CE with 0.5mg/kg: $|t|_{(436)}=2.3$, $p=0.02$ for scrambled landscape, $|t|_{(436)}=2.1$, $p=0.03$ for monkey face; GE with 1mg/kg: $|t|_{(439.6)}=4.5$, $p<0.001$ for all image categories) or decreased (CE with 1mg/kg: $|t|_{(439.7)}=4.2$, $p<0.001$ for landscape, $|t|_{(439.7)}=3.4$, $p=0.001$ for scrambled landscape, $|t|_{(439.7)}=4$, $p<0.001$ for monkey face; GE with 0.5mg/kg: $|t|_{(436)}=2.7$, $p=0.006$ for all image categories) compared to the saline condition. The fixation number was decreased with 0.5mg/kg of ATX for monkeys CE ($|t|_{(431)}=2.8$, $p=0.01$ for landscape, $|t|_{(431)}=6.1$, $p<0.001$ for scrambled landscape

and $|t|_{(431)}=5.4$, $p<0.001$ for monkey face) and GE ($|t|_{(433)}=2.2$, $p=0.03$ for all image categories), and with 1mg/kg for monkey face images for monkey CE ($|t|_{(433)}=3.3$, $p=0.002$). For monkey GE, the fixation number was increased with 1mg/kg of ATX ($|t|_{(437)}=3.9$, $p<0.001$).

Table 2. Effect of ATX on the exploration parameters.

A

Total duration														
		saline	ATX01			ATX05			ATX10			ATX15		
		Mean	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect
CA	Monkey face	87.7	73.6	-	-	73.2	-	-	75.5	-	-	71.7	-	-
	Landscape	95.8	94.2	-	-	95.2	-	-	94.6	-	-	97	-	-
	Scrambled landscape	81.4	78	-	-	77.9	-	-	75.3	-	-	74.6	-	-
GU	Monkey face	68.6	66.4	-	-	66.9	-	-	63.3	-	-	62.8	-	-
	Landscape	86.5	83.1	-	-	86	-	-	86.2	-	-	86.4	-	-
	Scrambled landscape	68.8	65.7	-	-	69.7	-	-	74.2	-	-	75.9	-	-
		saline	ATX05			ATX10								
		Mean	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect						
CE	Monkey face	92.7	98.3	0.03	↗	82.4	<0.001	↘						
	Landscape	98	93.4	0.08	-	86.8	<0.001	↘						
	Scrambled landscape	89.9	95.8	0.02	↗	81.1	0.001	↘						
GE	Monkey face	72.7	65.5			82.9								
	Landscape	81.5	80.6	0.006	↘	88.8	<0.001	↗						
	Scrambled landscape	78.8	67			88.9								

Fixation number														
		saline	ATX01			ATX05			ATX10			ATX15		
		Mean	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect
CA	Monkey face	8.1	6.1	-	-	6.3	-	-	5.7	-	-	6.1	-	-
	Landscape	11	10.4	-	-	10.6	-	-	9.5	-	-	10.6	-	-
	Scrambled landscape	6.4	6.3	-	-	6.3	-	-	5.8	-	-	6	-	-
GU	Monkey face	7.2	6.2	-	-	5.4	-	-	5.4	-	-	5.8	-	-
	Landscape	10.4	9.8	-	-	9.4	-	-	9.5	-	-	9.7	-	-
	Scrambled landscape	7.3	6.8	-	-	6.4	-	-	7.3	-	-	7.3	-	-
		saline	ATX05			ATX10								
		Mean	Mean	p _{fd} r	effect	Mean	p _{fd} r	effect						
CE	Monkey face	7.2	4.8	<0.001	↘	5.7	0.002	↘						
	Landscape	7.7	6.4	0.012	↘	7.5	0.73	-						
	Scrambled landscape	6.1	3.3	<0.001	↘	5.9	0.71	-						
GE	Monkey face	5.8	4.7			6.3								
	Landscape	8	8	0.029	↘	9.5	<0.001	↗						
	Scrambled landscape	4.6	3.8			5.3								

		Fixation duration												
		saline	ATX01			ATX05			ATX10			ATX15		
		Mean	Mean	p _{fd}	effect	Mean	p _{fd}	effect	Mean	p _{fd}	effect	Mean	p _{fd}	effect
CA	Monkey face	269.3	290.4			277.2			324.9			282		
	Landscape	219.6	227	0.28	-	227.9	0.89	-	250.2	<0.001	↗	232.4	0.89	-
	Scrambled landscape	300.6	296.4			295.3			316.1			295.4		
GU	Monkey face	222.6	238.5	0.04	↗	281.4	<0.001	↗	263.2	<0.001	↗	240.5	0.02	↗
	Landscape	198.3	197.4	0.75	-	219.8	<0.001	↗	213.3	0.06	-	210	0.003	↗
	Scrambled landscape	207.9	209.6	0.95	-	243.5	0.003	↗	228.2	0.08	-	233.4	0.08	-
		saline	ATX05			ATX10								
		Mean	Mean	p _{fd}	effect	Mean	p _{fd}	effect						
CE	Monkey face	299.2	491	<0.001	↗	309.4	0.66	-						
	Landscape	301.8	355.9	0.06	-	244.7	0.008	↘						
	Scrambled landscape	347.1	656.9	<0.001	↗	286.5	0.03	↘						
GE	Monkey face	301.6	326			321.9								
	Landscape	249.4	245.1	-	-	233.6	-	-						
	Scrambled landscape	392.5	408.2			393.8								

B

		Total duration				Fixation number				Fixation duration			
		ATX01	ATX05	ATX10	ATX15	ATX01	ATX05	ATX10	ATX15	ATX01	ATX05	ATX10	ATX15
CA	Monkey face	-	-	-	-	-	-	-	-				
	Landscape	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↗	-
	Scrambled landscape	-	-	-	-	-	-	-	-				
GU	Monkey face	-	-	-	-	-	-	-	-	↗	↗	↗	↗
	Landscape	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↗	-	↗
	Scrambled landscape	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↗	-	-
CE	Monkey face	NA	NA	↗	↘	NA	NA	↘	↘	NA	NA	↗	-
	Landscape	NA	NA	-	↘	NA	NA	↘	-	NA	NA	-	↘
	Scrambled landscape	NA	NA	↗	↘	NA	NA	↘	-	NA	NA	↗	↘
GE	Monkey face	NA	NA			NA	NA			NA	NA		
	Landscape	NA	NA	↘	↗	NA	NA	↘	↗	NA	NA	-	-
	Scrambled landscape	NA	NA			NA	NA			NA	NA		

A: *P*-values reflect pairwise comparisons between the saline and the doses of ATX with corrections for multiple comparisons. ↗ or ↘: significant increase or decrease, respectively, after ATX administration: -: no significant main effect of pharmacological condition and no interaction between pharmacological condition and image category. **B:** This table summarizes the effects of ATX presented in table A. Overall, ATX modulates all exploration parameters and the most consistent effect was found for the fixation duration.

Effect of ATX on saliency-related fixations – Using the Graph-Based Visual Saliency model (GBVS, Harel et al. 2006), we obtained the saliency map for each image, that reflects the image content in terms of three features (namely color, intensity and orientation). The saliency map is thus independent from monkeys' behavior, rather depending on objective physical properties of the images. To investigate the impact of saliency on attentional orientation during free exploration, instead, we computed the saliency-related fixations, corresponding to the mean value of saliency for each location the animals fixated.

First, our results show that the mean saliency was significantly different depending on the image category ($\chi^2_{(2)}=641.2$, $p<0.001$). Specifically, the saliency was higher for the scrambled images compared to the intact images (landscape vs. scrambled: $|t|_{(27)}=16$, $p<0.001$; scrambled vs. monkey face: $|t|_{(27)}=25$, $p<0.001$), and the saliency was higher for the landscape images compared to the monkey face images ($|t|_{(27)}=9$, $p<0.001$). Second, and likely as a consequence of this difference in mean saliency between categories, our results show that in the saline condition, the animals' gaze was differently guided by the saliency of the images, depending on the image category (Figure 5A). Specifically, the saliency-related fixations were higher for scrambled landscapes compared to intact landscapes and/or monkey face images for all monkeys (scrambled vs. intact landscape: $|z|=12.1$, $p<0.001$ for CA; $|z|=12.3$, $p<0.001$ for CE; scrambled landscape vs. face: $|z|=25$, $p<0.001$, $|z|=5.4$, $p<0.001$ for GU; $|z|=17$, $p<0.001$ for CE). Thus, to assess the effect of ATX on saliency-related fixations considering the image category bias in mean saliency and saliency-related fixations in the saline condition, we computed the difference between the saliency-related fixations in saline and ATX conditions (Δ saliency, see Methods section). A Δ saliency above zero or below zero represents respectively, an increase or a decrease of saliency-related fixations following ATX injection. Our results show that ATX tended to modulate the way the animals explored the images based on their saliency. As detailed in table 3, for scrambled images that displayed the higher level of saliency, the Δ saliency was significantly higher than zero for three monkeys with at least one dose of ATX (CA: $|t|_{(49)}=2.3$, $p=0.02$ for 0.1mg/kg; GU: $|t|_{(49)}=3.5$, $p<0.001$ for 0.1mg/kg; CE: $|t|_{(47)}=4.9$, $p<0.001$ for 0.5mg/kg, $|t|_{(48)}=4.6$, $p<0.001$ for 1mg/kg). The other monkey exhibited a decrease of Δ saliency for scrambled images (GE: $|t|_{(46)}=5.8$, $p<0.001$ for 0.5mg/kg). On the contrary, ATX significantly decreased saliency-related fixations for intact images (landscapes and monkey faces) in two

animals with at least one dose of ATX (CA: landscape: $|t|_{(49)}=2.9$, $p=0.006$ for 1.5mg/kg; monkey face: $|t|_{(49)}=2.5$, $p=0.01$ for 0.5mg/kg, $|t|_{(28)}=3.7$, $p<0.001$ for 1mg/kg, $|t|_{(49)}=7.1$, $p<0.001$ for 1.5mg/kg; GU: landscape: $|t|_{(39)}=2.3$, $p=0.02$ for 1mg/kg; monkey face: $|t|_{(49)}=4.7$, $p<0.001$ for 0.5mg/kg, $|t|_{(39)}=2.9$, $p=0.005$ for 1mg/kg, $|t|_{(49)}=5.8$, $p<0.001$ for 1.5mg/kg). The two other monkeys exhibited no effect of ATX for landscape images and an increase of saliency-related fixation for monkey face images (CE: $|t|_{(49)}=3.1$, $p=0.003$ for 0.5mg/kg; GE: $|t|_{(49)}=2$, $p=0.048$ for 0.5mg/kg).

We then examined the relationship between the saliency-related fixations in the saline condition and the Δ saliency for all doses of ATX to better understand how ATX influences gaze pattern depending on image saliency across the animals. As illustrated in figure 5B, the difference in saliency-related fixations between ATX and saline conditions (Δ saliency) was significantly and positively correlated with the mean saliency-related fixations in the saline condition ($p=0.006$, $r=0.45$). This result indicates that under ATX, the animals' fixation pattern follows the same trend as that observed in the saline condition, with a stronger bias. ATX strengthened the exploratory pattern difference between image categories observed in the saline condition. Moreover, the Δ saliency was positively correlated with the Δ fixation_number ($p=0.02$, $r=0.32$), i.e. the effect of ATX on the number of fixations (figure 5C). A larger number of fixations in the ATX condition was associated with more saliency-related fixations in all doses and the slope of all these correlations tended to increase with the dose of ATX (but not with ATX 0.5 mg/kg where the pattern was reversed). Finally, Δ saliency was negatively correlated with Δ fixation_duration only for the highest dose, i.e. 1.0mg/kg of ATX ($p=0.014$, $r=-0.69$) (figure 5D). Longer fixations in the ATX condition were associated with less saliency-related fixations. To sum up, ATX differently impacted the stimulus-directed gaze orientation, measured as the saliency-related fixations, between the different image categories and these effects were correlated with the exploration parameters.

Table 3. Effect of ATX on Δ saliency.

ΔSaliency (ATX vs. saline)							
		Monkey face		Landscape		Scrambled landscape	
		mean Δ Saliency	p-value	mean Δ Saliency	p-value	mean Δ Saliency	p-value
CA	0.1mg/kg	-0.56	0.91	-3.9	0.36	7.1	0.02
	0.5mg/kg	-13.1	0.01	-4.9	0.22	1.4	0.71
	1.0mg/kg	-24.1	<0.001	-7.5	0.16	6.8	0.07
	1.5mg/kg	-28.4	<0.001	-10.9	0.006	0.1	0.98
GU	0.1mg/kg	-7.2	0.12	-3.4	0.53	14.7	<0.001
	0.5mg/kg	-20.1	<0.001	1.9	0.64	-3.8	0.33
	1.0mg/kg	-16.4	0.005	-11.6	0.02	3.9	0.39
	1.5mg/kg	-27.7	<0.001	0.3	0.93	3.4	0.32
CE	0.5mg/kg	13	0.002	-0.2	0.95	19.3	<0.001
	1.0mg/kg	-10.8	0.08	-6.1	0.25	13.7	<0.001
GE	0.5mg/kg	8.9	0.048	-0.6	0.88	-18.9	<0.001
	1.0mg/kg	1.2	0.75	1.3	0.79	4.3	0.18

P-values from one-sample t-tests to determine whether the Δ saliency (ATX vs. saline), for the different doses of ATX, differed significantly from 0

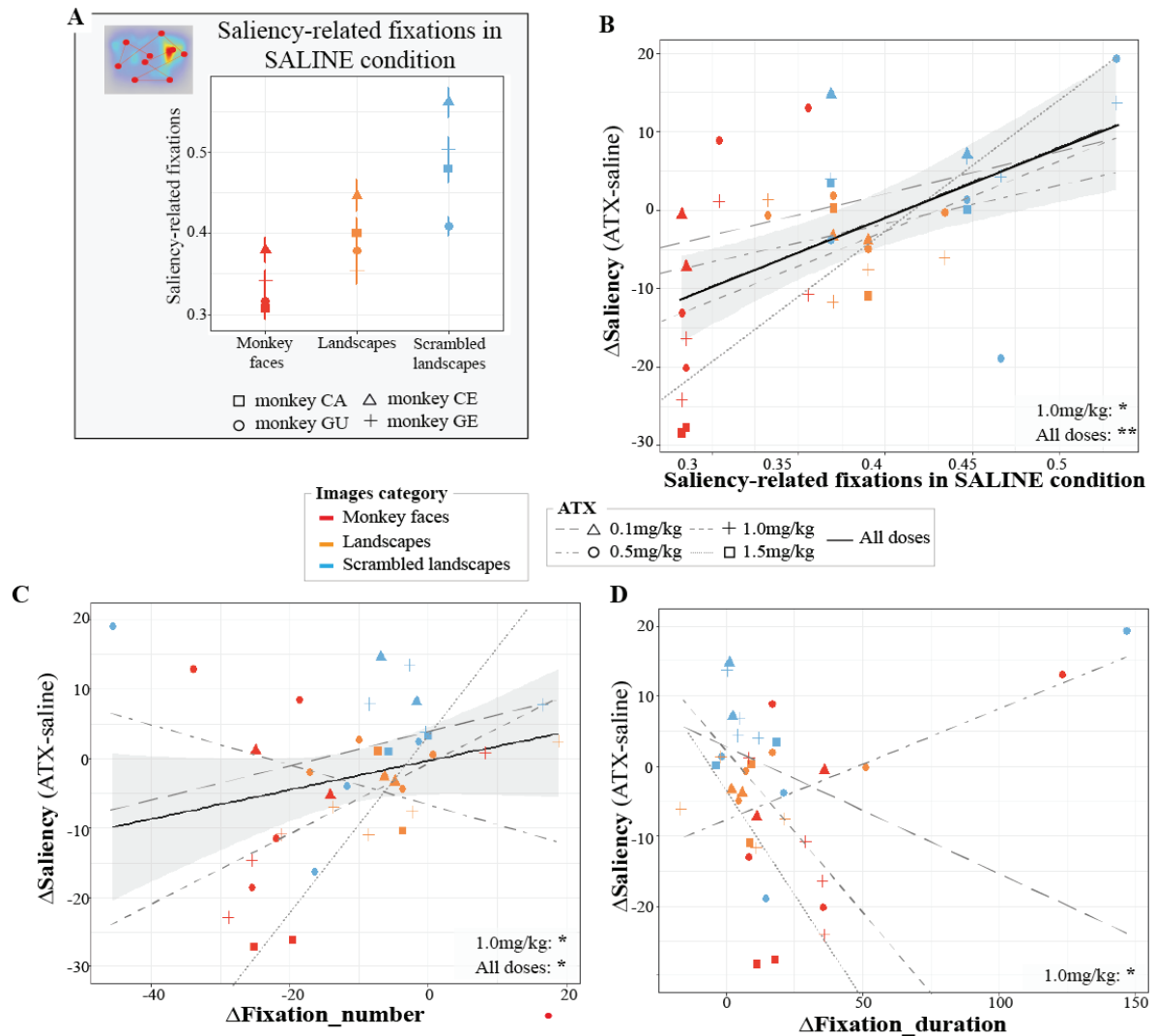


Figure 5. The effect of ATX on saliency-related fixations. **A:** For each monkey and each image category, we computed the saliency-related fixations in the saline condition. Our results show that the saliency-related fixations were higher for scrambled landscape compared to landscape and/or monkey face images for all monkeys. **B:** For each animal, each pharmacological and each image category, we computed the Δ saliency as the difference between the saliency-related fixations in ATX and saline conditions. Our results show that ATX-induced changes in the saliency-related fixations was correlated with the saliency-related fixations in the saline condition with ATX 1.0mg/kg or combining all doses together (grey area, 95% CI combining all doses). **C:** For each animal, each pharmacological condition and each image category, we computed the Δ number, as the difference between the fixations number in ATX and saline conditions. Our results show that ATX-induced changes in the saliency-related fixations was correlated with changes in the number of fixations with ATX 1.0mg/kg or combining all doses together (grey area, 95% CI combining all doses). **D:** For each animal, each pharmacological condition and each image category, we computed the Δ duration, as the difference between the fixation duration in ATX and saline conditions. Our results show that ATX-induced changes in the saliency-related fixations tended to be correlated with changes in the duration of fixations with ATX 1.0mg/kg. *:p-value<0.05; **:p-value<0.01.

Discussion

We tested the impact of ATX, a NE reuptake inhibitor that increases NE availability in the brain, on attentional orienting during image exploration in four monkeys. First, we found that ATX impacted the way monkeys explored the images. The monkeys most consistently spent more time on each fixation under ATX as compared to the control condition. Second, we found that ATX modulated the stimulus-directed orientation of attention, measured as the saliency-related fixations. Specifically, when exploration entails a high level of stimulus-directed orientation in the saline condition, i.e. for scrambled landscape images, ATX strengthen this stimulus-directed orientation, while when exploration entails a low level of stimulus-directed orientation in the saline condition, i.e. for monkey face and landscape images, ATX reduced the involvement of stimulus-directed orientation. Moreover this effect of ATX on stimulus-directed orientation was correlated with the effect of ATX on explorations parameters. Our results suggest that NE adjusts the type of attentional orienting to the environment to explore.

Boosting NE transmission increases fixation duration regardless of the images content.

We assessed the impact of ATX on the exploration pattern by measuring the total duration of exploration as well as the number and duration of fixations. Despite an inter-individual variability for the efficient dose, the most consistent effect of ATX was an increase of the fixation duration during the exploration of the different image categories. Differences in behavioral responses to ATX between individuals has been discussed in terms of differences in genetic determinants, in particular in a NE transporter gene (Kim et al. 2006; Greene et al. 2009; Hart et al. 2012; Whelan et al. 2012), or in neuronal and synaptic properties in response to neuromodulators (Hamood and Marder 2014). Many studies showed that the fixation duration varies with the image content (Rayner 1998, 2009). For example, it has been shown that the duration of fixation was longer for atypical objects (Henderson et al. 1999) or when the scene luminance was decreased (Loftus 1985; Henderson et al. 2012; Walshe and Nuthmann 2014). When reading words, the fixation duration can be affected by different properties of words, such as their frequency, their predictability or their length (Reichle et al. 1998; Kliegl et al. 2006). The fixation duration

reflects both visual and cognitive processing. Two possible interpretations can explain the increase of fixation duration after ATX injection. It can either reflect a slowdown of information processing, thus leading to longer fixations to process visual information, or it can reflect a deeper processing of visual information. On the basis of the facilitating effect of NE on sensory signal processing through an improvement of the signal-noise ratio in sensory cortex (Guedj et al. 2017; Linster 2019; Linster and Escanilla 2019; Navarra and Waterhouse 2019; Waterhouse and Navarra 2019), we deem the first interpretation as unlikely. This role of the LC-NE system has been documented for the different sensory systems, visual (Navarra et al. 2013), auditory (Martins and Froemke 2015), olfactory (Linster 2019) and somatosensory system (Devilbiss and Waterhouse 2004). Instead, the interpretation in terms of a deeper processing is more plausible. This increase in the duration of fixation was observed for all image categories tested, i.e. intact and scrambled landscapes and monkey faces, which leads us assuming an overall deeper processing of visual information regardless of the orienting process engaged during exploration. In other words, our results suggested that, in a free exploration context without any task requirement, ATX promotes a slower but more detailed visual processing of the environment (Velichkovsky et al. 2000; Glaholt and Reingold 2012).

Boosting NE transmission adjusts the attentional orienting to the image content.

During free exploration, overt attentional orienting inferred from gaze position can either be driven by low-level physical characteristics of the image or by more high order features such as the subjects' preferences or interests, etc. To assess the degree of attentional capture induced by physical characteristics of the image, we computed the saliency map for each image based on their low-level features, i.e. color, intensity and orientation (Harel et al. 2006). Note that the animals viewed different intact and scrambled landscapes images every day, yet the same monkey face images were presented every day across all sessions. It is thus possible that familiarity with these latter images could differently impact the effect of ATX on gaze position. Despite this limitation, and as expected, in the saline condition we found that the animals' gaze orientation was influenced by the level of saliency in the image (e.g. Parkhurst et al. 2002; Itti and Baldi 2005; Bruce and Tsotsos 2006). In the scrambled landscapes, with a higher level of saliency, the locations that the monkeys fixated were

more salient compared to the intact images (landscape and monkey faces). We found that ATX strengthened this pattern. Specifically, for scrambled images, ATX increased the saliency-related fixations (for three monkeys) whereas for intact images (landscape and monkey faces), ATX decreased the saliency-related fixations (for two monkeys). In addition, a positive correlation was found between the effect of ATX on saliency-related fixations and the influence of saliency on gaze orientation in control condition, which depends on the image category. In other word, ATX modulated the contribution of both types of orienting processes, i.e. stimulus-directed and top-down-directed orientation, during image exploration. As discussed below, this finding fits with an increasing number of studies demonstrating the impact of NE onto sensory and high-level processes to shape behavior.

On the one hand, accumulating evidence has documented NE influences on sensory (bottom-up) processes, even at very early stages of sensory signal processing, improving the signal-noise ratio in sensory cortex in response to incoming stimuli, to shape the behavior according to the environment (see Navarra and Waterhouse 2019; Waterhouse and Navarra 2019). Recent studies showed that manipulating the NE level in humans modulates their perceptual sensitivity to detect a visual target (Gelbard-Sagiv et al. 2018; Guedj et al. 2019), and this effect reflected changes in evoked potentials and fMRI signals in the visual cortex (Gelbard-Sagiv et al. 2018). Another recent study showed that boosting the NE transmission in monkeys speeded up the target detection through a faster accumulation rate of sensory information (Reynaud et al. 2019). At rest, ATX was also found to reduce the functional correlation strength within sensory networks and to modify the functional connectivity between the LC and the fronto-parietal attention network (Guedj et al. 2017), involved in visuo-spatial orienting (Corbetta et al. 2008).

On the other hand, the LC-NE system is proposed to promote behavioral flexibility in order to adapt and optimize behavior depending on the contingencies of the environment (Aston-Jones et al. 1999; Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005), thus suggested an impact of LC-NE system in high-level (top-down) processes. For example, the LC-NE system improves the ability to adapt behavior after a change in the rule in a set-shifting task in rats (McGaughy et al. 2008; Newman et al. 2008; Cain et al. 2011). A recent study also highlighted a context-dependent effect of the NE system, inferred from the pupil diameter, often considered as a proxy of the LC-NE activity: they reported larger diameter

of the pupil in highly predictive contexts as compared to non-predictive contexts (Dragone et al. 2018). These context-dependent effects could result from the action of LC-NE system on the prefrontal cortex that guides top-down directed behavior (Robbins and Arnsten 2009; Berridge and Spencer 2016).

Our results further reveal correlations between the effect of ATX on the saliency-related fixations and the effect of ATX on two exploration parameters, i.e. number and duration of fixations. Specifically, when ATX increased the saliency-related fixations, especially for scrambled images, it correlated with an increased number of fixations, and tended to increase fixation duration. By contrast, when ATX decreased the saliency-related fixations, especially for intact images, it correlated with a reduced number of fixations and longer fixation durations. This result suggests that ATX adjusts the attentional orienting to the image content. ATX strengthened the difference between the two types of attentional orienting observed in the saline condition: an automatic stimulus-directed attention orientation, based on the physical properties of the images, and a more voluntary top-down-directed orientation, based on the subjects' preferences and interests. These ATX-induced changes in attentional orienting could reflect a modulation of priority maps, a neural representation combining information of low-level saliency and top-down control. The LC-NE system could potentially act on the different brain areas involved in the computation of these priority maps (Mazer and Gallant 2003; Fecteau and Munoz 2006; Bisley and Goldberg 2010; Marsman et al. 2016; Mo et al. 2018; Bisley and Mirpour 2019) to bias information prioritization depending on the environment and adjust attentional orienting. As such, the LC-NE system would be in an ideal position to fine-tune behavior in order to appropriately and optimally respond to the environment (Aston-Jones and Cohen 2005; Navarra and Waterhouse 2019).

Conflict of Interest

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgements

We thank Gislène Gardechaux and Frédéric Volland for technical and engineering assistance. This work was funded by the French National Research Agency (ANR) ANR-14-CE13-0005-1 grant. It was also supported by the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR. EB received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (Marie Curie Actions) under grant agreement MSCA-IF-2016-746154.

References

- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*. 76:223–239.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*. 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry*. 46:1309–1320.
- Benjamini Y, Hochberg Y. 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B*.
- Berridge CW, Spencer RC. 2016. Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res*. 1641:189–196.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 33:1–21.
- Bisley JW, Mirpour K. 2019. The neural instantiation of a priority map. *Curr Opin Psychol*. 29:108–112.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci*. 28:574–582.
- Bruce N, Tsotsos J. 2006. Saliency based on information maximization. *Adv Neural Inf Process Syst* 18. 18:155–162.
- Buschman TJ, Miller EK. 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 315:1860–1862.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 27:699–711.

- Cain RE, Wasserman MC, Waterhouse BD, McGaughy JA. 2011. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci*. 1:552–559.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. 1989. Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia*. 27:131–139.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. 58:306–324.
- Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3:201–215.
- Coull JT, Nobre AC, Frith CD. 2001. The Noradrenergic 2 Agonist Clonidine Modulates Behavioural and Neuroanatomical Correlates of Human Attentional Orienting and Alerting. *Cereb Cortex*. 11:73–84.
- Devilbiss DM, Waterhouse BD. 2004. The Effects of Tonic Locus Ceruleus Output on Sensory-Evoked Responses of Ventral Posterior Medial Thalamic and Barrel Field Cortical Neurons in the Awake Rat. *J Neurosci*. 24:10773–10785.
- Dragone A, Lasaponara S, Pinto M, Rotondaro F, Luca M De, Doricchi F. 2018. Expectancy modulates pupil size during endogenous orienting of spatial attention. *CORTEX*. 102:57–66.
- Fecteau JH, Munoz DP. 2006. Saliency , relevance , and firing : a priority map for target selection. 10.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. 2010. Methylphenidate and Atomoxetine Enhance Prefrontal Function Through α 2-Adrenergic and Dopamine D1 Receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49:1011–1023.
- Gelbard-Sagiv H, Magidov E, Sharon H, Hendler T, Nir Y. 2018. Noradrenaline Modulates Visual Perception and Late Visually Evoked Activity. *Curr Biol*. 28:1–11.
- Glaholt MG, Reingold EM. 2012. Direct control of fixation times in scene viewing: Evidence from analysis of the distribution of first fixation duration. *Vis cogn*. 20:605–626.
- Greene CM, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. 2009. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia*. 47:591–594.
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2017. Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest. *Cereb Cortex*. 27:4691–4700.
- Guedj C, Reynaud A, Monfardini E, Salemm R, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2019. Atomoxetine modulates the relationship between perceptual abilities and response bias. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: A viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *Neuroimage*. 86:536–543.
- Hamood AW, Marder E. 2014. Animal-to-Animal Variability in Neuromodulation and Circuit Function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 79:21–28.
- Harel J, Koch C, Perona P. 2006. Graph-Based Visual Saliency. *Neural Inf Process Syst*. 19:545:552.
- Hart AB, de Wit H, Palmer AA. 2012. Genetic factors modulating the response to stimulant drugs in humans. *Curr Top Behav Neurosci*. 12:537–577.

- Henderson JM, Nuthmann A, Luke SG. 2012. Eye Movement Control During Scene Viewing: Immediate Effects of Scene Luminance on Fixation Durations.
- Henderson JM, Weeks PA, Hollingworth A. 1999. The effects of semantic consistency on eye movements during complex scene viewing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 25:210–228.
- Itti L, Baldi P. 2005. A principled approach to detecting surprising events in video. *Proc - 2005 IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognition, CVPR 2005.* 1:631–637.
- Itti L, Koch C. 2000. A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision Res.* 40:1489–1506.
- Kim C-H, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, Gizer I, Teicher MH, Cohen BM, Robertson D, Waldman ID, Blakely RD, Kim K-S. 2006. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103:19164–19169.
- Kliegl R, Nuthmann A, Engbert R. 2006. Tracking the mind during reading: The influence of past, present, and future words on fixation durations. *J Exp Psychol Gen.* 135:12–35.
- Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T. 2010. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem.* 114:no-no.
- Krassanakis V, Filippakopoulou V, Nakos B. 2014. EyeMMV toolbox : An eye movement post-analysis tool based on a two-step spatial dispersion threshold for fixation identification. *J Eye Mov Res.* 7:1–10.
- Lenth R V. 2016. Least-Squares Means: The R Package lsmeans [WWW Document].
- Linster C. 2019. Cellular and network processes of noradrenergic modulation in the olfactory system. *Brain Res.* 1709:28–32.
- Linster C, Escanilla O. 2019. Noradrenergic effects on olfactory perception and learning. *Brain Res.* 1709:33–38.
- Loftus GR. 1985. Picture Perception: Effects of Luminance on Available Information and Information-Extraction Rate. Psychological Association, Inc.
- Marsman JC, Cornelissen FW, Dorr M, Renken RJ. 2016. A novel measure to determine viewing priority and its neural correlates in the human brain. *J Vis.* 16:1–18.
- Martins ARO, Froemke RC. 2015. Coordinated forms of noradrenergic plasticity in the locus coeruleus and primary auditory cortex. *Nat Neurosci.* 18:1483.
- Mazer JA, Gallant JL. 2003. Goal-related activity in V4 during free viewing visual search. Evidence for a ventral stream visual salience map. *Neuron.* 40:1241–1250.
- McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H. 2008. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience.* 153:63–71.
- Mo C, He D, Fang F. 2018. Attention Priority Map of Face Images in Human Early Visual Cortex. *J Neurosci.* 38:149–157.
- Navarra RL, Clark BD, Zitnik GA, Waterhouse BD. 2013. Methylphenidate and atomoxetine enhance sensory-evoked neuronal activity in the visual thalamus of male rats. *Exp Clin Psychopharmacol.* 21:363–374.

Navarra RL, Waterhouse BD. 2019. Considering noradrenergically mediated facilitation of sensory signal processing as a component of psychostimulant-induced performance enhancement. *Brain Res.*

Newman LA, Darling J, McGaughy J. 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 200:39–50.

Parkhurst D, Law K, Niebur E. 2002. Modeling the role of salience in the allocation of overt visual attention. *Vision Res.* 42:107–123.

Rayner K. 1998. *Psychological Bulletin Eye Movements in Reading and Information Processing: 20 Years of Research*. Psychological Association, Inc.

Rayner K. 2009. Eye movements and attention in reading, scene perception, and visual search, *Quarterly Journal of Experimental Psychology*.

Reichle ED, Pollatsek A, Fisher DL, Rayner K. 1998. Toward a Model of Eye Movement Control in Reading. *Psychol Rev.* 105:125–157.

Reynaud AJ, Froesel M, Guedj C, Ben Hadj Hassen S, Cléry J, Meunier M, Ben Hamed S, Hadj-Bouziane F. 2019. Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context. *Neuropharmacology.* 150:59–69.

Robbins TW, Arnsten AFT. 2009. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive

Function: Monoaminergic Modulation. *Annu Rev Neurosci.* 267–287.

Velichkovsky BM, Dornhoefer SM, Pannasch S, Unema PJA. 2000. Visual fixations and level of attentional processing. *Proc Eye Track Res Appl Symp 2000.* 79–85.

Walshe CR, Nuthmann A. 2014. Asymmetrical control of fixation durations in scene viewing. *Vision Res.* 100:38–46.

Waterhouse BD, Navarra RL. 2019. The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing : A historical review and current perspectives. *Brain Res.* 1–15.

Whelan R, Conrod PJ, Poline J-B, Lourdasamy A, Banaschewski T, Barker GJ, Bellgrove MA, Büchel C, Byrne M, Cummins TDR, Fauth-Bühler M, Flor H, Gallinat J, Heinz A, Ittermann B, Mann K, Martinot J-L, Lalor EC, Lathrop M, Loth E, Nees F, Paus T, Rietschel M, Smolka MN, Spanagel R, Stephens DN, Struve M, Thyreau B, Vollstaedt-Klein S, Robbins TW, Schumann G, Garavan H. 2012. Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nat Neurosci.* 15:920–925.

Zhou B, Lapedriza A, Khosla A, Oliva A, Torralba A. 2017. Places : A 10 million Image Database for Scene Recognition. 8828:1–14.

Zhou B, Lapedriza A, Xiao J, Torralba A, Oliva A. 2014. Learning deep features for scene recognition using places database. *Adv Neural* 487–495.

Chapitre 6

Rôle de la noradrénaline dans une tâche d'attention soutenue

Étude 3

Atomoxetine modulates the relationship between perceptual abilities and response bias

Carole Guedj, Amélie J. Reynaud, Elisabetta Monfardini, Romeo Salemme, Alessandro Farnè, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane

Points essentiels

Dans cette étude, nous avons testé l'effet d'une injection d'un inhibiteur de la recapture de la NA, l'atomoxetine (ATX), chez quatre singes effectuant une tâche de discrimination go/nogo, impliquant le maintien de l'attention dans le temps. Nous avons manipulé le contexte de la tâche en faisant varier le niveau d'interférence (avec ou distracteurs), la fréquence d'apparition des cibles (30% ou 70% de cibles) ou la valeur de la récompense. Nous avons utilisé un modèle mathématique intégrant la théorie de détection du signal et le lien existant entre la sensibilité à discriminer les cibles et le biais de réponse, afin de déterminer comment la NA modifie les performances.

Nos résultats montrent que : (1) l'ATX améliore la détection des cibles parmi les distracteurs dans les différents contextes, (2) l'ATX ajuste la relation entre la sensibilité à discriminer les cibles et le biais de réponse, permettant ainsi d'optimiser la stratégie de réponse en fonction du contexte de la tâche et (3) l'ATX réduit la variabilité des temps de réaction.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que la NA module la facette temporelle de l'attention en ajustant la relation entre la sensibilité à discriminer une cible parmi des distracteurs et le biais de réponse.



Atomoxetine modulates the relationship between perceptual abilities and response bias

Carole Guedj^{1,2} · Amélie Reynaud^{1,2} · Elisabetta Monfardini^{1,2} · Romeo Salemme^{1,2} · Alessandro Farnè^{1,2} · Martine Meunier^{1,2} · Fadila Hadj-Bouziane^{1,2}

Received: 18 February 2019 / Accepted: 16 July 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Elucidation of how neuromodulators influence motivated behaviors is a major challenge of neuroscience research. It has been proposed that the locus-coeruleus-norepinephrine system promotes behavioral flexibility and provides resources required to face challenges in a wide range of cognitive processes. Both theoretical models and computational models suggest that the locus-coeruleus-norepinephrine system tunes neural gain in brain circuits to optimize behavior. However, to the best of our knowledge, empirical proof demonstrating the role of norepinephrine in performance optimization is scarce. Here, we modulated norepinephrine transmission in monkeys performing a Go/No-Go discrimination task using atomoxetine, a norepinephrine-reuptake inhibitor. We tested the optimization hypothesis by assessing perceptual sensitivity, response bias, and their functional relationship within the framework of the signal detection theory. We also manipulated the contingencies of the task (level of stimulus discriminability, target stimulus frequency, and decision outcome values) to modulate the relationship between sensitivity and response bias. We found that atomoxetine increased the subject's perceptual sensitivity to discriminate target stimuli regardless of the task contingency. Atomoxetine also improved the functional relationship between sensitivity and response bias, leading to a closer fit with the optimal strategy in different contexts. In addition, atomoxetine tended to reduce reaction time variability. Taken together, these findings support a role of norepinephrine transmission in optimizing response strategy.

Keywords Monkey · Atomoxetine · Discrimination · Signal detection theory · Line of optimal response

Introduction

The locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) system is currently viewed as a key component of behavioral flexibility (Aston-Jones et al. 1999; Bouret and Sara 2004), energizing

behavior during cognitive and/or physical effort (Robbins 1997; Raizada and Poldrack 2007; Bouret and Richmond 2009; Malecek and Poldrack 2013; Kalwani et al. 2014; Varazzani et al. 2015). For instance, the LC activity is positively modulated by the level of difficulty in a context

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00213-019-05336-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Carole Guedj
caroleguedj@yahoo.fr; carole.guedj@unige.ch

✉ Fadila Hadj-Bouziane
fadila.hadj-bouziane@inserm.fr

Amélie Reynaud
amelie.reynaud@inserm.fr

Elisabetta Monfardini
elisa.monfardini@gmail.com

Romeo Salemme
romeo.salemme@inserm.fr

Alessandro Farnè
alessandro.farne@inserm.fr

Martine Meunier
martine.meunier@inserm.fr

¹ Present address: INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 Avenue Doyen Lépine, 69500 Bron, France

² University UCBL Lyon 1, F-69000 Villeurbanne, France

involving a reward/effort trade-off (Varazzani et al. 2015), suggesting an involvement of the NE system in mobilizing resources to face challenges (Raizada and Poldrack 2007; Bouret and Richmond 2015). Accumulating evidence in behavioral studies manipulating NE transmission has demonstrated its impact on a variety of cognitive processes (Coull et al. 1995; Doucette et al. 2007; Robinson et al. 2008; Decamp et al. 2011; Baarendse et al. 2013). For example, atomoxetine, a NE-reuptake inhibitor that increases NE availability in the synaptic cleft, was found to improve executive control in healthy subjects performing a response inhibition task (Chamberlain et al. 2009). Both theoretical and computational models suggest that the LC-NE system tunes neural gain in brain areas to optimize cognitive processes (Servan-Schreiber et al. 1990; Aston-Jones and Cohen 2005; Eldar et al. 2013; Devilbiss 2018). We recently reported NE-dependent brain network reorganization with a reduction in functional connectivity within and between several networks at rest (Guedj et al. 2016). Similar tuning of brain activity could be dependent upon the LC-NE system to optimize cognitive processes (Harris and Thiele 2011; Rodenkirch et al. 2019). Optimizing refers to the refinement of response selection to maximize reward rate, depending on the context (Gold and Shadlen 2007; Bogacz 2007; (Summerfield and Tsetsos 2012). To date, direct empirical evidence demonstrating whether the NE-mediated effects reflect optimization of the performance, as suggested by the theoretical and computational models (Brown et al. 2005; Shea-Brown et al. 2008; Eckhoff et al. 2009), is scarce. Providing such evidence will help clarify the role of NE in cognitive functions.

Here, we tested the optimization hypothesis by assessing *perceptual sensitivity* and *response bias*—within the framework of signal detection theory (SDT) (Green and Swets 1966; Wickens 2001)—in monkeys performing a Go/No-Go discrimination task. Typically, *sensitivity* refers to the aptitude at discriminating a target stimulus in a noisy background, while *bias* reflects the extent to which one response (e.g., “target present”) is favored compared with another (e.g., “target absent”). In addition, we implemented Lynn and Barrett’s (2014) framework describing a functional relationship between sensitivity and bias that can be mathematically described as *the line of optimal response* (LOR) (Lynn and Barrett 2014; Lynn et al. 2015). This functional relationship considers the level of signal/noise interference (i.e., how hard or easy it is to discriminate the target stimulus) and is influenced by the outcome value of the task (i.e., the cost/benefit balance of each response type) and the target frequency (i.e., rate of signal occurrence). The LOR thus defines the amount of bias that maximizes *utility* (i.e., the net benefit earned over a series of responses) at any given sensitivity level for a specific environmental context. Here, we examined monkeys’ performance in a Go/No-Go discrimination task after injection of atomoxetine (ATX). In addition, we manipulated the task

contingencies (i.e., level of signal/noise interference, target frequency, and outcome values) to modulate the relationship between sensitivity and bias measures. We also examined whether ATX modulated response time. Based on the optimization hypothesis, we predicted that enhancing NE transmission would modulate the functional relationship between sensitivity and response bias to bring the animals’ performance closer to the LOR.

Methods

Subjects

Four female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*, 7 to 15 years of age, 6 to 10 kg) participated in this study. Animals had free access to water and were maintained on a food regulation schedule, individually tailored (70–90 kcal/kg/day) to maintain a stable level of performance for each monkey. Work complied with European Union Directive 2010/63/EU and was approved by French Animal Experimentation Ethics Committee #42 (CELYNE).

Experimental setup

Monkeys were seated in a primate chair approximately 10 cm in front of a 19 in. high-resolution touchscreen. Stimuli were 13 Latin letters, white on a black background (size 10 × 10 cm), appearing one-by-one at the center of the touchscreen. The whole experiment, i.e., the presentation of the stimuli, delivery of reward, and behavioral data acquisition was controlled by Presentation® software (<https://www.neurobs.com/>).

Behavioral task

The task was a Go/No-Go continuous performance task designed to assess the ability to discriminate a target within a series of distractors (Decamp et al. 2011). The monkeys were trained to place their right hand on a starting point lever affixed to the chair to initiate the task and keep it running. The task consisted of a series of 200 letters (Fig. 1a). For each series, one letter, the one appearing first, was the target, while the other 12 possible letters served as distractors. The monkey was required to touch the target (Go response) and to refrain from touching the distractors (i.e., to keep the hand on the starting point lever; No-Go response). Several 200-letter series were presented per testing session, each with a different target. Within each series, target and distractors were pseudo-randomized in order to enforce a target frequency of either 30% or 70% target letter presentations per block of 50 letters (Fig. 1b). A letter was presented for a maximum of 1 s. Correct responses led to a reward consisting of 1–

15 drops of the animal's favorite among a choice of slurries (applesauce, banana smoothie, vanilla milkshake, etc.). Incorrect responses were followed by a 3-s time out.

The Go/No-Go continuous performance task named here the "reference task" used as follows: (1) the presence of letter distractors, (2) a low target frequency (30%), and (3) unbalanced outcome value—50-ms valve opening time for each correct response to the rare target (HIT) and 35-ms valve opening time for each correct response to the frequent distractors (correct rejection (CR)). A longer valve opening time leads to a larger amount of reward compared with shorter valve opening time. To manipulate the task contingencies, hence the relationship between sensitivity and bias measures, we designed three "contrast" conditions of the task as follows (Fig. 1a): (1) an *interference contrast* replaced letter distractors by a black screen, (2) a *target frequency contrast* used a high target frequency (70%) with a reversal of the amount of reward attributed to correct responses compared with the reference task, and (3) an *outcome value contrast* where CRs were unrewarded and HITs were rewarded by a large amount that corresponded to a valve opening time of 150 ms.

Monkeys CE and CA were tested on one version of the task (the outcome value contrast). Monkeys LI and CI were tested on the other three versions of the task (the reference task, the interference contrast, and the target frequency contrast) presented in pseudo-random order within and between sessions. Each testing session was composed of a variable number of 200-letter runs (according to the monkey's willingness to perform the task). As detailed in Table 1, monkeys completed 4 to 8 sessions. Each session lasted on average between 30 and 60 min. Each daily session ended when the monkey stopped responding during 10 consecutive min.

Drug administration

After stable baseline performance was established, atomoxetine, a NE-reuptake inhibitor (ATX, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) and saline (control) administration sessions began. The experimenter administered intramuscular injections of ATX or saline 30 min prior to testing (Gamo et al. 2010; Seu et al. 2009). For monkeys CI and LI, we tested four doses of ATX: 0.1, 0.5, 0.75, and 1.0 mg/kg. Each dose was administered during 1 week, each separated by at least 7 days of washout. The smallest efficient dose in these two animals (0.5 mg/kg; see "Statistical Analysis" below and Fig. 1c) was then administered to the other two monkeys (CA and CE) with the following protocol per week: 1 day of ATX administration followed by 2-day washout and 1 day of saline control condition. Each monkey completed 4 to 5 ATX sessions with the 0.5 mg/kg dose and 4 to 8 saline sessions. The drug administration schedule for each animal is detailed in Table 1.

Data analysis

We first computed, for each monkey and each task contrast condition, the HIT (% Go correct) and CR (% No-Go correct) rates per 50-trial blocks. We then computed a perceptual sensitivity index (d' -prime—Eq. (1)) (Stanislaw and Todorov 1999), reflecting the subject's ability to discriminate targets from distractors, and a response bias index (c —Eq. (2)) reflecting the subject's tendency to respond by a "Go" or a "No-Go" (Stanislaw and Todorov 1999), two parameters taken from signal detection theory.

$$d' = \Phi^{-1}(\text{HIT proportion}) - \Phi^{-1}(\text{False alarm proportion}) \quad (1)$$

$$c = -\frac{\Phi^{-1}(\text{HIT proportion}) + \Phi^{-1}(\text{False alarm proportion})}{2} \quad (2)$$

The Φ^{-1} function is the inverse of the normal cumulative distribution function.

A c value significantly superior to 0 reflected a "No-Go" bias whereas a c value significantly inferior to 0 reflected a "Go" bias.

Finally, we examined the median and standard deviation of the reaction times (RTs) for each 50-trial blocks. The standard deviation of RTs allowed assessing block-by-block variability in reaction times.

Relationship between sensitivity and response bias: distance to the line of optimal response

We then investigated the relationship between sensitivity and bias. We estimated the *line of optimal response* (LOR) for each task contrast, i.e., the amount of bias that will maximize utility (maximize benefits and minimize costs) over d' -prime values (i.e., c_{optimal}) (Eq. (3)) (Lynn and Barrett 2014). Note that any given set of environmental target frequency and outcome values lead to a specific LOR. The optimal bias was defined as follows:

$$c_{\text{optimal}} = \frac{\log(\beta_{\text{optimal}})}{d'} \quad (3)$$

where β_{optimal} value (Eq. (4)) could be calculated from the target frequency and outcome values (Tanner Jr. and Swets 1954):

$$\beta_{\text{optimal}} = \frac{(1-\alpha)}{\alpha} \times \frac{(j-a)}{(h-m)} \quad (4)$$

where α is the target frequency and j , a , h , and m are the outcome values for correct rejections (CR), false alarms

(FA), correct detections (HIT), and missed detections (MISS), respectively. Importantly, the outcome values' array (j, a, h, m) was defined similarly across monkeys as objective values (Lynn et al. 2012; Lynn and Barrett 2014). Within this context, it is reasonable to assume that the benefits and costs associated with the different task contingencies could be ranked based on the objective outcomes from the lowest value to the highest value as 3-s wait (3-s time out) and no juice, 1-s wait and no juice, small amount of juice (valve opening time of 35 ms), middle amount of juice (valve opening time of 50 ms), large amount of juice (valve opening time of 150 ms). As such, the overall goal of the present experiment focused on the ability of ATX to change the perceiver's distance to our estimate of the objective LOR rather than computing subjective utilities or individual, subjective LORs. For Eq. (4), we chose outcome values depending on the outcome values contrast conditions. We assigned the actual valve opening times in milliseconds to correct responses leading to a liquid reward, 0 for correct responses leading to no reward (1 s wait and no juice) and -10 to incorrect responses leading to a penalty time and no reward (3-s time out). Thus, for the elements (j, a, h, m) of Eq. (4), we used (35, -10, 50, -10) for the reference task and interference contrast task, (50, -10, 35, -10) for the target frequency task where in addition to changing the frequency of target occurrence, we also rewarded CRs more than HITs responses, and (0, -10, 150, -10) for the outcome value contrast task, where reward was only delivered for correct "Go" responses. Then, we evaluated the Euclidean distance to the LOR for each pair of d -prime and c values to characterize how the monkeys adjusted their bias to their level of sensitivity (Lynn and Barrett 2014).

Statistical analysis

Selection of the smallest efficient dose of ATX The smallest efficient dose of ATX was determined in the reference task using the sensitivity index as an indicator of the subjects' performance, as in previous literature (e.g., Coull et al. 1995). We computed d -prime values in the reference task for monkey CI and LI (Fig. 1c). Then, for each dose, d -prime values were normalized as the percent change from saline control condition:

Individual Δ scores

$$= \frac{d'(\text{ATX dose condition}) - d'(\text{mean of saline condition})}{|d'(\text{mean of saline condition})|} \times 100$$

One sample t tests were performed to determine whether these individual Δ scores significantly differed from 0.

Generalized linear mixed models We examined the effect of the smallest efficient dose of ATX on the different variables computed above (i.e., HIT and CR responses, sensitivity, response bias, LOR, median and standard deviation of the reaction times) for each monkey, using generalized linear mixed models ("lmer" R-package). The predictor tested was the pharmacological condition, and for monkeys LI and CI, we also used the task contrast as an additional predictor. The term, *sessions*, was also included in the model as a random intercept. Post hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the "emmeans" package for R (p -adjusted with the false discovery rate method (Lenth 2016)). The behavioral data and the scripts are available as [supplementary materials](#).

Results

Baseline performances

As shown in Table 2, in the control (saline) condition, the performance of the animals ranged from 57 to 100% correct for the HIT responses and from 69 to 92% correct for the CR responses. Two animals (LI and CI) were tested on three different versions of the task as follows: (1) the reference task with a low target frequency (30%) and distractors, (2) the interference contrast with a low target frequency (30%) and distractors, and (3) the target frequency contrast with a high target frequency (70%) and with distractors. In the saline condition, we found that, compared with the reference task, removing distractors or increasing the target frequency significantly enhanced performance, improving CR responses ($F(2,29.31) = 17.35$, $p < 0.001$ and $F(2,56.93) = 6.53$, $p < 0.01$, respectively for monkeys CI and LI). It also significantly improved the sensitivity index for monkeys LI ($F(2,56.99) =$

Fig. 1 Behavioral task—**a** The reference task (i.e., 30% of target stimuli with distractors and larger reward for HITs (correct Go responses to targets) compared with correct rejection (correct No-Go withholding of response to distractors) and the other 3 task contrasts. Compared with the reference task, the other three variants of the task differed as follows: the interference contrast (black screens in place of letter distractors), the target frequency contrast (70% of target stimuli and smaller reward for HIT responses compared with correct rejection responses), and the outcome value contrast (increased reward for HIT responses and no reward for correct rejection responses). **b** Timeline of the task. A session was divided into runs that consisted of 200-letter series presented at a pace of 1 Hz. Each 200-letter series were pseudo-randomized in blocks of 50 letters, resulting in four blocks per run. **c** ATX dose-response curves (mg/kg) for sensitivity, for monkeys LI and CI. Results are plotted as mean $\pm$ SEM (one sample t test on Δ scores, i.e., percentage change from saline control condition (dotted blue boxes)—*** p value < 0.0001 ; ** p value < 0.001 ; * p value < 0.05). The smallest efficient dose was based on the performance in the reference task (orange boxes)

7.63, $p < 0.01$) and significantly modulated the response bias in both animals ($F(2,28.89) = 19.45$, $p < 0.001$ and $F(2,56.98) = 13.64$, $p < 0.001$, respectively for monkeys

CI and LI). These results indicate that reducing interference and response inhibition improved performance and modulated the response strategy.

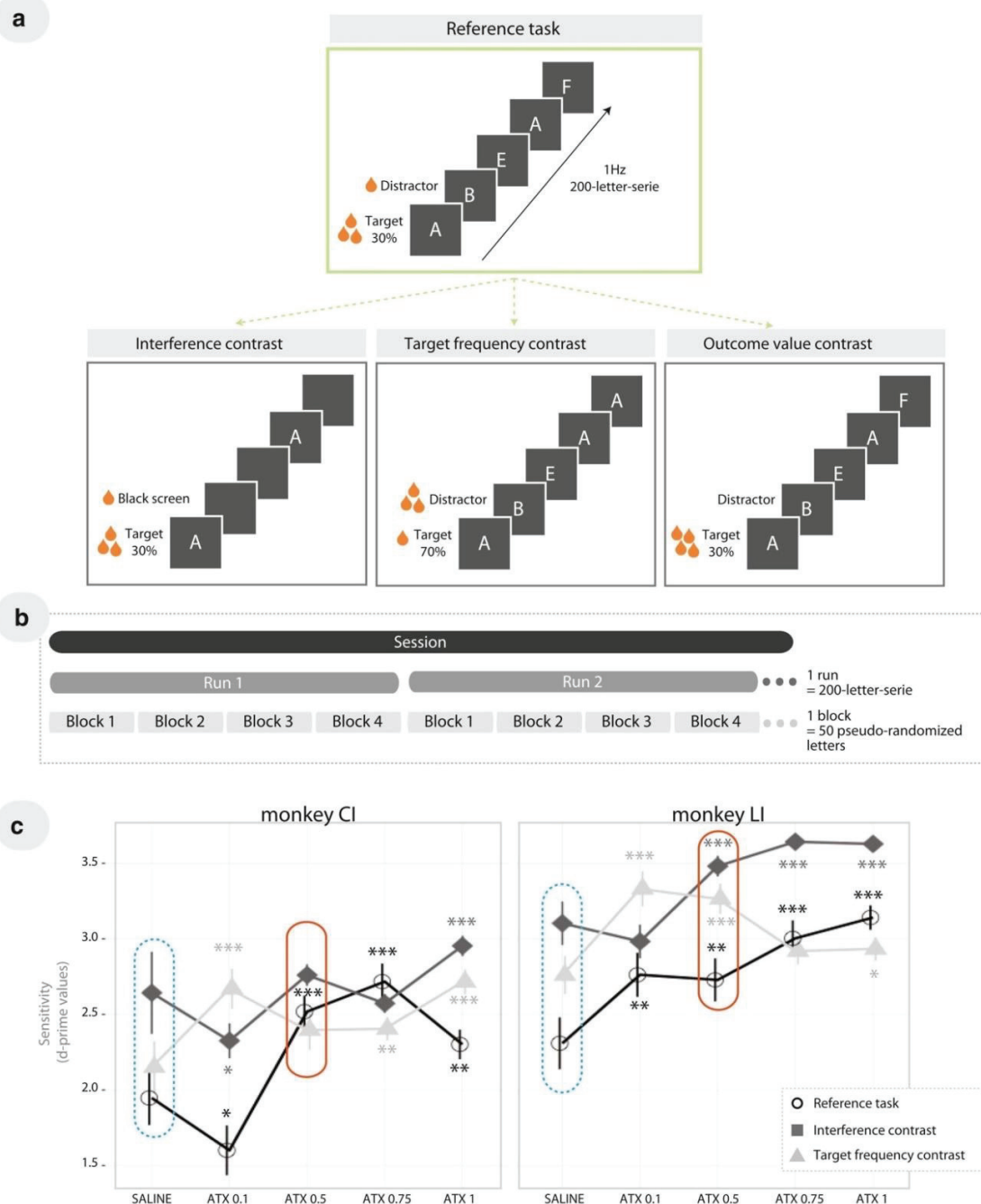


Table 1 Drug administration schedule

Week number	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Monkey CI	Saline (4 sessions, 36 blocks)	Washout	ATX 0.1mg/kg (4 sessions, 72 blocks)	Washout	ATX 0.5mg/kg (4 sessions, 104 blocks)	Washout	ATX 0.75mg/kg (4 sessions, 68 blocks)	Washout	ATX 1.0mg/kg (5 sessions, 92 blocks)
Monkey LI	Saline (5 sessions, 60 blocks)	Washout	ATX 0.5mg/kg (5 sessions, 112 blocks)	Washout	ATX 0.1mg/kg (4 sessions, 68 blocks)	Washout	ATX 0.75mg/kg (4 sessions, 124 blocks)	Washout	ATX 1.0mg/kg (5 sessions, 156 blocks)

Day number	1	2	3	4	5	6	7
Monkeys CA & CE	Saline		Saline		ATX 0.5mg/kg		

Monkeys CI and LI were tested with either saline or ATX throughout a week, that included 4 to 8 sessions. The numbers in parenthesis indicates the numbers of blocks completed by each monkey for a given condition. Gray boxes represent washout periods, not included in the data analysis

Monkeys CE and CA were tested with either saline or ATX on different days across the week. Gray boxes represent days not included in the data analysis (washout periods). [Monkey CA: 8 saline sessions, 132 blocks - 4 ATX sessions, 109 blocks; Monkey CE: 8 saline sessions, 201 blocks - 4 ATX sessions, 116 blocks]

Effect of ATX on response type, bias, and sensitivity

Smallest efficient dose of ATX We then tested the effect of four ATX doses on the performance of monkeys CI and LI. The results on the animals' response types (HIT and CR responses) for all the task contrasts and ATX doses are provided in Table 2. They show that both HIT and CR responses were differently modulated depending on the dose of ATX and the task contrast. The CR responses were significantly modulated by the pharmacological condition in both animals ($F(4,356.47) = 4.12$, $p < 0.01$ and $F(4,488.81) = 16.68$, $p < 0.001$, respectively for CI and LI) and the HIT responses were significantly modulated by the pharmacological condition in monkey CI ($F(4,356.43) = 13.07$, $p < 0.001$). To determine the smallest efficient dose of ATX, we computed a normalized sensitivity index (see "Statistical Analysis"). As shown in Fig. 1c, for monkey CI, the sensitivity to discriminate target from distractors was significantly impaired under ATX 0.1 mg/kg ($t_{(23)} = -2.1$, $p < 0.05$), whereas it was improved for the three other doses compared with the saline (control) condition (all p values < 0.005 ; $t_{(31)} = 5.4$, $t_{(15)} = 6.4$, and $t_{(27)} = 3.6$, respectively for the doses 0.5, 0.75, and 1.0 mg/kg). For monkey LI, all ATX doses significantly improved the sensitivity compared with saline condition (all p values < 0.01 ; $t_{(23)} = 3.1$, $t_{(39)} = 3.0$, $t_{(43)} = 5.8$, and $t_{(55)} = 10.3$, respectively for the doses 0.1, 0.5, 0.75, and 1.0 mg/kg). Based on these results, we selected the ATX dose of 0.5 mg/kg as the smallest efficient dose for both animals. The other two monkeys, CA and CE, were only tested under 0.5 mg/kg ATX and the saline condition.

Sensitivity The boxplots in Fig. 2 (left panels) illustrate the sensitivity of each monkey and task contrast in both saline (blue) and ATX 0.5 mg/kg (orange) conditions. After ATX administration, the sensitivity to discriminate target stimuli

was significantly improved in three out of four monkeys, regardless of the task contrast (monkey CI, $F(1,134) = 6.03$, $p < 0.05$; monkey LI, $F(1,165.84) = 15.99$, $p < 0.001$; and monkey CA, $F(1,238.68) = 34.23$, $p < 0.001$). In monkey CE, which reached ~90% correct on both HIT and CR responses in the saline condition, ATX did not improve sensitivity ($F(1,280.55) = 2.14$, $p = 0.14$).

Bias and response type Figure 2 (right panels) illustrates the response bias of each monkey and task contrast in both saline (blue) and ATX 0.5 mg/kg (orange) conditions. ATX significantly affected the response bias in two of the four monkeys (i.e., monkeys LI and CE), regardless of the task demand. In both of these animals, boosting NE transmission tended to reduce or suppress the bias toward Go responses and/or increase the bias toward "No-Go" responses ($F(1,165.49) = 44.51$, $p < 0.001$ and $F(1,305.92) = 12.92$, $p < 0.001$, respectively for LI and CE). Accordingly, for these animals, monkeys LI and CE, only the CR responses were improved under ATX (post hoc comparisons are provided in Table 2 showing significant differences between saline and ATX 0.5 mg/kg for CR responses— $p < 0.05$ —and no differences for HIT responses). For the other two monkeys, CI and CA for which ATX did not significantly change the response bias, we observed a significant improvement for the HIT responses (post hoc comparisons are provided in Table 2 showing significant differences between saline and ATX 0.5 mg/kg for HIT responses— $p < 0.01$). Monkey CA also improves its CR responses ($F(1,152.14) = 56.63$, $p < 0.001$).

Taken together, our results show that increasing NE availability improves sensitivity when the level of interference, response inhibition, or the outcome values are manipulated and could in addition influence the animals' response bias by either reducing their bias toward Go responses and/or increasing their bias toward "No-Go" responses. We did not find

Table 2 Monkeys' response types for all experimental conditions

Task contrast	Monkeys	% CR									
		Saline	ATX 0.1 mg/kg	ATX 0.5 mg/kg	ATX 0.75 mg/kg	ATX 1 mg/kg	ATX 0.5 mg/kg	ATX 0.75 mg/kg	ATX 1 mg/kg	ATX 1 mg/kg	ATX 1 mg/kg
Reference	CI	87 ± 17	87 ± 17	95 ± 10**	99 ± 4***	97 ± 5***	88 ± 8	88 ± 8	88 ± 8	80 ± 10	80 ± 10
	LI	98 ± 4	96 ± 9	95 ± 11	96 ± 8	98 ± 6	89 ± 12***	93 ± 9***	93 ± 9***	95 ± 5***	95 ± 5***
Interference	CI	89 ± 16	96 ± 6*	97 ± 6**	99 ± 2***	100 ± 1***	92 ± 5	85 ± 7	92 ± 6	92 ± 6	92 ± 6
	LI	100 ± 0	100 ± 1	99 ± 5	100 ± 1	100 ± 1	98 ± 4*	99 ± 2*	99 ± 2*	99 ± 1**	99 ± 1**
Target frequency	CI	95 ± 11	97 ± 6	98 ± 4	99 ± 1	99 ± 2	73 ± 19	70 ± 14	70 ± 14	81 ± 9**	81 ± 9**
	LI	99 ± 1	99 ± 2	99 ± 3	98 ± 3	98 ± 4	93 ± 10***	87 ± 10*	87 ± 10*	88 ± 10*	88 ± 10*
Outcome value	CA	57 ± 36	67 ± 31***				90 ± 6***				
	CE	88 ± 18	89 ± 19				94 ± 6***				

Data are shown as means ± standard deviation computed across blocks. *HIT*, correct detection; *CR*, correct rejection (post hoc comparisons: statistical differences between saline and each ATX condition. ****p* value < 0.001; ***p* value < 0.01; **p* value < 0.05)

any interaction between task and pharmacological conditions for response type, bias, or sensitivity.

Relationship between sensitivity and response bias: Distance to the line of optimal response

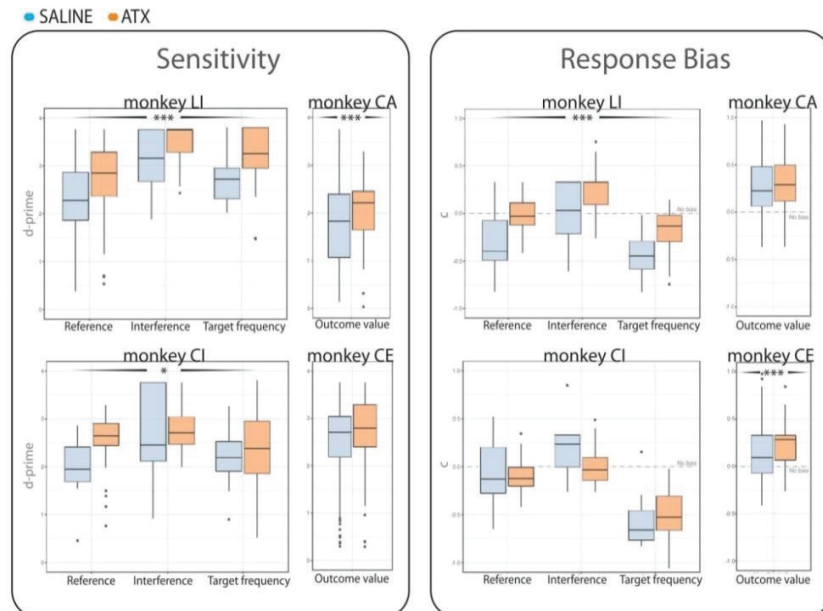
To examine the relationship between the sensitivity scores and the response bias and integrate them into the economic framework of decision-making, we modeled the LOR depending on the four task contrasts (see “Methods” for details). As shown in Fig. 3, the task contrast modifies the relationship between sensitivity and response bias resulting in different shapes of the LOR. Regardless of the task contrast, the LOR follows a general trend such that lower sensitivity scores are related to more pronounced bias. By definition, the LOR is tightly linked to the amount of expected utility (Lynn and Barrett 2014)—animals whose performance puts them closer to the LOR should obtain a more optimal balance of rewards and punishments.

We overlaid the animal performance (i.e., *d*-prime and *c* values) on the modeled LOR to estimate the Euclidean distance to this LOR. The boxplots in Fig. 3 display the Euclidean distances to a given LOR as a function of the task contrast for each monkey in both saline (blue) and ATX 0.5 mg/kg (orange) conditions. First, we found that, in the saline condition, the distance to the LOR varied across animals and was significantly impacted by task contingencies for monkey LI ($F(2,56.94) = 7.88, p < 0.001$). Second, after ATX administration, we found that the distance to the LOR was less variable and decreased in three out of four monkeys (monkey CI ($F(1,134) = 5.53, p < 0.05$), monkey LI ($F(1,165.63) = 27.37, p < 0.001$), and monkey CA ($F(1,239) = 16.52, p < 0.001$)). An interaction was found between task contrast and pharmacological condition in monkey LI ($F(2,165.35) = 3.51, p < 0.05$), revealing that ATX only affected the relationship between the sensitivity scores and the response bias on the reference task and the interference task contrast but not on the target frequency contrast. Overall, our results show that boosting NE transmission altered both sensitivity and response bias and their functional relationship bringing the animals' performance closer to the line of optimal response.

Effect of ATX on reaction times

RTs tended to increase and/or their variability tended to decrease after ATX (0.5 mg/kg) administration in all four monkeys. Specifically, RTs significantly increased in three out of four animals (monkey CI ($F(1,131.38) = 29.50, p < 0.001$), monkey LI ($F(1,165.16) = 7.07, p < 0.01$), and monkey CE ($F(1,311.65) = 5.01, p < 0.05$). RT variability decreased in three out of four monkeys, as shown by the significantly smaller standard deviation (Fig. 4) (monkey CI

Fig. 2 ATX effect on sensitivity and response bias—Sensitivity index (left panels) and response bias (right panels). For the boxplots illustrating response biases (right panels), the gray dashed line divides the c values according to “Go” (negative values) and “No-Go” (positive values) biases. Orange boxplots correspond to ATX 0.5 mg/kg conditions and blue boxplots correspond to saline (control) conditions. Black stars with arrow flankers indicate the main effect of statistical differences between saline and ATX 0.5 mg/kg conditions. (***) p value < 0.001 ; (**) p value < 0.01 ; (*) p value < 0.05)



($F(1,132.88) = 15.47, p < 0.001$), monkey LI ($F(1,165.89) = 10.85, p < 0.01$), and monkey CA ($F(1,205.09) = 11.11, p < 0.01$). The only exceptions to the above finding about ATX effects were (1) in monkey CE, an increased RT variability ($F(1,311.55) = 5.20, p = 0.02$) and (2) in monkey CI, a RT increase restricted to the interference and target frequency task contrast (interaction ($F(2,131.30) = 4.42, p = 0.01$), and RT variability decrease restricted to the reference task (interaction ($F(2,132.41) = 18.48, p < 0.001$)).

Discussion

We tested whether the modulatory effects following ATX injection in monkeys translate into an adjustment of the behavior toward the line of optimal response, reflected in the functional relationship between sensitivity index and response bias (Lynn and Barrett 2014). The animals' performances were assessed in a Go/No-Go task under different task contingencies where we varied the level of signal/noise interference, the target frequency, and the outcome values. We found that boosting NE transmission tuned the functional relationship between sensitivity and response bias leading to a closer fit with the optimal strategy in the different task manipulations tested. Furthermore, under ATX, the subjects' response time tended to increase and show less variability. Altogether, these findings support the hypothesis that enhancing NE availability optimizes response strategies.

Boosting NE transmission fine tunes the functional relationship between sensitivity and response bias

In agreement with previous reports, we confirm that boosting NE transmission improved performance in a Go/No-Go task. This effect has been documented in humans and monkeys, on both correct detection (e.g. Coull et al. 1995; Decamp et al. 2011) and correct rejection (e.g. Usher et al. 1999). To tease apart some of the main components of the decision process that could be selectively affected by NE, we further manipulated the task contingencies (level of interference, target frequency, and outcome values) and analyzed perceptual sensitivity and response bias, in addition to simple accuracies (which confound the discriminability and bias elements of performance; Lynn and Barrett 2014). In the control condition (saline), increasing the level of interference and decreasing the target frequency altered the animals' performance (monkeys LI and CI). After injection of ATX (a NE-reuptake inhibitor), the animals' sensitivity index improved in all task contingencies. In other words, boosting NE transmission improves the sensitivity to discriminate a target stimulus whether or not the discrimination process involves interfering distractors, a rare or frequent event, or different outcome values. Future studies further manipulating the context might reveal NE-dependent contextual specificities. Two not mutually exclusive mechanisms might explain this pattern of results. The improvement in the different task variants might reflect a general arousal effect following ATX injection (Robbins 1997; Coull et al.

Fig. 3 ATX effect on the distance to the line of optimal response (LOR)—Plots illustrating the relationship between sensitivity and response bias are depicted on the left. The red line represents the LOR for each task contrast, which depends on both the target frequency and the outcome values of the task. Each dot represents the average d -prime and c values for each block of a given task contrast and pharmacological condition (blue = saline and orange = ATX 0.5 mg/kg) for monkeys CI, CA (circles) and monkeys LI, CE (triangles). The ellipses surrounding the dots were drawn using a confidence level of 0.5. Adjacent boxplots on the right display the Euclidean distance to the LOR in each monkey and task contrast, in blue and orange, respectively for the saline (control) and ATX 0.5 mg/kg conditions

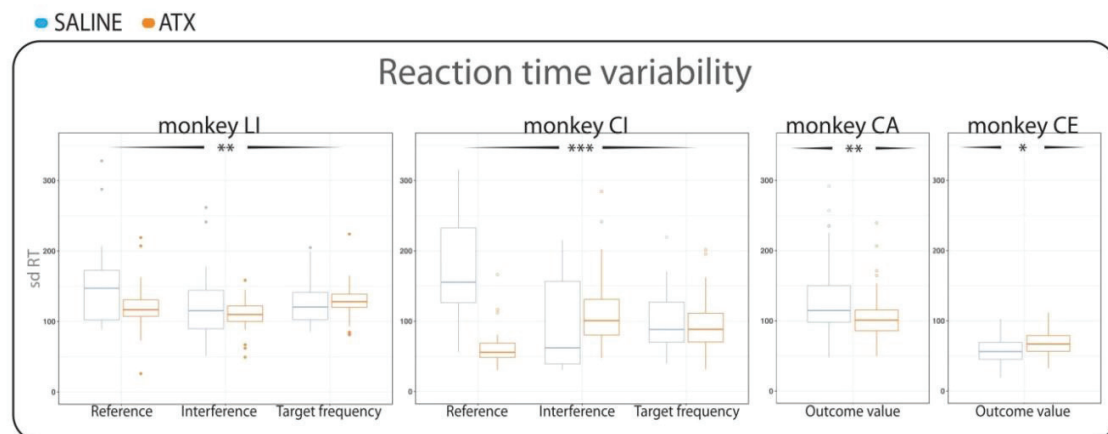
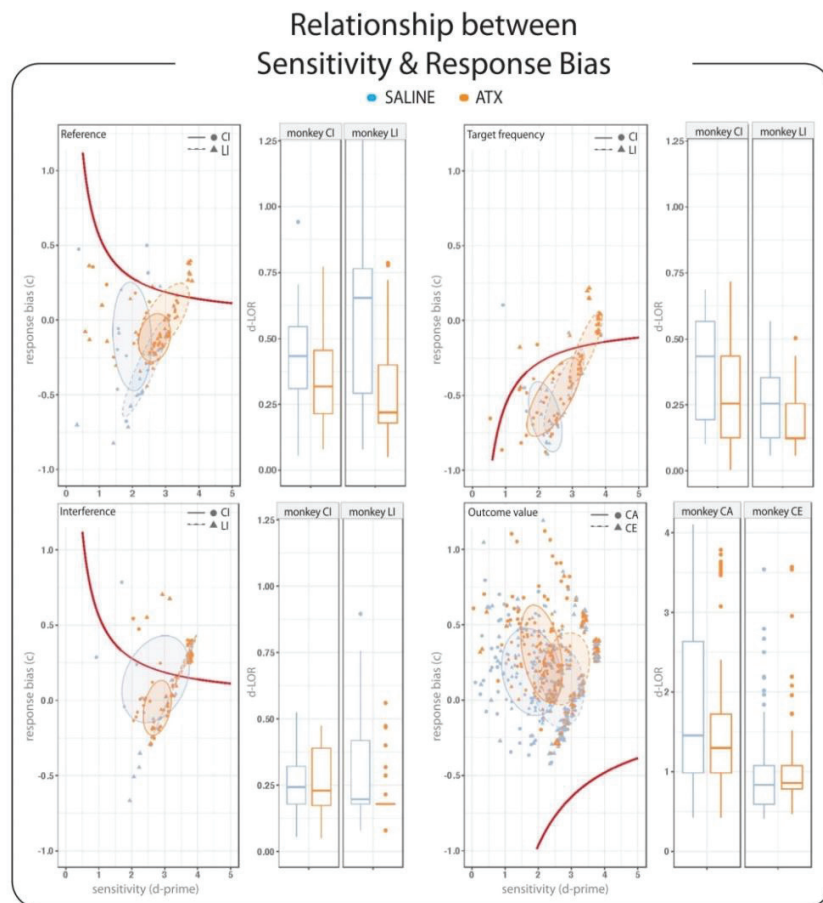


Fig. 4 Standard deviation of reaction times—Box plots illustrate the standard deviation of reaction times in each monkey and task contrast under saline condition (blue) and ATX 0.5 mg/kg condition (orange). At the center of the plots are represented the median of the standard deviation

of reaction times across blocks and dots represent outliers. Black stars with arrow flankers indicate the main effect of statistical differences between saline and ATX 0.5 mg/kg conditions. (*** p value < 0.001; ** p value < 0.01; * p value < 0.05)

2004; Berridge et al. 2012) and/or the mobilization of energy or resources to face challenges (Raizada and Poldrack 2007; Malecek and Poldrack 2013; Kalwani et al. 2014; Bouret and Richmond 2015; Varazzani et al. 2015).

Does this improvement in terms of sensitivity scores following ATX injection reflect optimization of the animals' response strategy? To address this question, we modeled the *line of optimal response* (LOR) for each task contrast, which describes the amount of bias needed depending on the subjects' sensitivity. This relationship varies with the task contingencies (perceptual aspects of the decision and the outcome value associated with a given choice). The four animals did not perform the tasks with the same strategy in the control condition. Two animals (monkeys CE and LI) reached a high response rate in both HIT and CR responses while performances of the remaining two animals were lower (between 60 and 80% correct responses). As a result, ATX significantly modified the bias in the two animals that performed more poorly on CR compared with HIT responses (i.e., monkeys LI and CE). As suggested by Lynn and Barrett (2014), a given perceiver is able to adjust his bias to optimally accommodate his level of sensitivity. We found that ATX injection helps promote this adjustment, as previously inferred from the pupil size (Gee et al. 2014). In line with Lynn and Barrett's (2014) the proposal, we found that this adjustment led to a closer fit of the performance with the LOR defined by the contingency of the task. The Euclidean distance between the performance and the LOR was reduced in the majority of the animals under ATX. One animal exhibited a significant interaction between task contingency and pharmacological condition for the distance to the LOR, suggesting that specificity based on the task at hand might emerge following a boost in NE transmission and future studies further manipulating the context might reveal NE-dependent specificities. Note that our experiment focused on manipulating the task contingency to change the perceiver's distance to an estimate of the objective LOR using ranked values (Lynn et al. 2012; Lynn and Barrett 2014). While examining the relationship between individual NE receptor polymorphisms and the perceiver's subjective distance to the LOR was beyond the scope of the current study, our results demonstrate that ATX reduced the perceiver's distance to an estimate of the objective LOR. In Lynn and Barrett's (2014) terminology, ATX might be changing the perceiver's "subjective estimate" of the objective payoffs such that the perceiver values the payoffs differently in the two pharmacological conditions. It is equally possible that ATX affects the perceiver's LOR by altering subjective values rather than its bias or sensitivity, per se. Optimization of behavior requires finding the best adjustment based on the evaluation of the different outcomes of given choices and the sensitivity and bias of

the perceptual system and it is conceivable that the widespread projections of the LC-NE system, especially those directed toward the prefrontal cortex, influence or facilitate such computations as discussed in the next paragraph (Rich and Wallis 2016). Here, we suggest that the closer fit with the LOR following the NE challenge provides experimental support in favor of the role of NE in optimizing behavioral performance, in a constant environment. It would be interesting in future studies to assess the effect of ATX on individual's subjective utility of gains and losses by systematically varying the levels of gains and losses and incorporating, for instance prospect theory, to translate objective into subjective gain and loss differences (Kahneman and Tversky 2012).

How does enhanced NE availability adjust the performance in a perceptual discrimination task?

The optimization of the response strategy found in the ATX condition was accompanied in the majority of the cases by increased RTs and/or decreased RT variability. Increased RT measures could reflect a prolonged period during which information about the stimuli is accumulated before an option is selected (Bogacz et al. 2010). Trial-by-trial variability is considered a hallmark of how we select an option over multiple choices (Bellgrove et al. 2004; Johnson et al. 2007). A recent study by Murphy et al. (2014) found a correlation between variation in pupil diameter (considered as a proxy of the LC activity) and response time variability in perceptual decision-making in humans. In humans and rats, a series of experiments have demonstrated that NE agents (alpha-2-agonists or NE-reuptake inhibitors) affect response inhibition and response time variability (e.g. Bari and Robbins 2013). In the present study, we also altered NE transmission with a NE-reuptake inhibitor (ATX). In most of the task variants, the target appeared in 30% of the trials such that in most of the trials, the subjects were required to withhold their response. The decision to go or not to go had to be taken rapidly due to the frequency of stimulus presentation (≈ 1 Hz). On the one hand, the improvement in correct rejection (No-Go response) suggests that response inhibition was improved under ATX (e.g. Robinson et al. 2008; Chamberlain et al. 2009). On the other hand, the improvement in the HIT and the narrowing of the RT variability suggest an influence of ATX on attentional and/or decisional processes (Gee et al. 2014; Murphy et al. 2016; van den Brink et al. 2016). Within the framework of signal detection theory, our results highlight an improvement of the sensitivity to the target and the tendency of the animals to either shift their response bias toward a No-Go response

or reduce their Go bias under ATX leading to a closer fit with the LOR. ATX acts by preventing the reuptake of NE in cortical and subcortical regions, leading to an increase of the post-synaptic effect of LC activation in each target area. The resulting increase in NE availability is also expected to act on LC inhibitory autoreceptors (Aghajanian et al. 1977) and reduce LC activity (Bari and Aston-Jones 2013). Our results suggest that together with a shift of the performance toward the LOR, ATX could also alter trial-by-trial variability in RTs. It is possible that this narrowing in RT distribution reflects an adjustment of the LC activity and neural gain to optimize performance (Servan-Schreiber et al. 1990). This adjustment could result in changes in functional connectivity at the whole-brain level, similar to those that we recently reported at rest (Guedj et al. 2016). In line with our recent proposal (Guedj et al. 2017), the effect reported here on the performance and response strategy optimization could be supported by NE-dependent local-to-global modulations of brain dynamics that depends on the context (de Gee et al. 2017).

Conclusion

In the present study, implementing the utility-based approach to the signal detection theory (Lynn and Barrett 2014) that integrates both perceptual aspects of the decision and the outcome value associated with a given choice, we provide empirical evidence for a role of NE transmission in optimizing response strategy in a constant environment. Boosting NE transmission modified the functional relationship between sensitivity index and response bias leading to a closer fit with the optimal strategy in different contexts. It also tended to reduce the variability in reaction times. This neuromodulator, with widespread projections onto virtually the whole brain, facilitates behavioral adaptation in a variety of contexts. Here, we show that this facilitation results in fine tuning of the functional relationship between perceptual and decisional processes.

Acknowledgments We thank Gislène Gardechaux and Frédéric Volland for their technical assistance. We thank Spencer Lynn for discussions about signal detection theory and for comments on the manuscript.

Funding information This work was funded by the French National Research Agency (ANR) ANR-14-CE13-0005-1 grant. It was also supported by the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of the Lyon University within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR.

Compliance with ethical standards

Work complied with European Union Directive 2010/63/EU and was approved by French Animal Experimentation Ethics Committee #42 (CELYNE).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Disclaimer Funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY (1977) Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res* 136:570–577
- Aston-Jones G, Cohen JD (2005) An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 28:403–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J (1999) Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 46:1309–1320
- Baarendse PJJ, Winstanley CA, Vanderschuren LJM (2013) Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task. *Psychopharmacology* 225:719–731. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2857-z>
- Bari A, Aston-Jones G (2013) Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology* 64:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.020>
- Bari A, Robbins TW (2013) Noradrenergic versus dopaminergic modulation of impulsivity, attention and monitoring behaviour in rats performing the stop-signal task: possible relevance to ADHD. *Psychopharmacology* 230:89–111. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3141-6>
- Bellgrove MA, Hester R, Garavan H (2004) The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia* 42:1910–1916. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.007>
- Berridge CW, Schmeichel BE, España RA (2012) Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev* 16:187–197. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.12.003>
- Bogacz R (2007) Optimal decision-making theories: linking neurobiology with behaviour. *Trends Cogn Sci* 11:118–125. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.006>
- Bogacz R, Wagenmakers E-J, Forstmann BU, Nieuwenhuis S (2010) The neural basis of the speed–accuracy tradeoff. *Trends Neurosci* 33:10–16. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.09.002>
- Bouret S, Richmond BJ (2009) Relation of locus coeruleus neurons in monkeys to Pavlovian and operant behaviors. *J Neurophysiol* 101:898–911. <https://doi.org/10.1152/jn.91048.2008>
- Bouret S, Richmond BJ (2015) Sensitivity of locus coeruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *J Neurosci* 35:4005–4014. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4553-14.2015>
- Bouret S, Sara SJ (2004) Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci* 20:791–802. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03526.x>
- Brown E, Gao J, Holmes P et al (2005) Simple neural networks that optimize decisions. *Int J Bifurc Chaos* 15:803–826. <https://doi.org/10.1142/S0218127405012478>

- Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, Renner T, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ (2009) Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 65:550–555. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.014>
- Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ (1995) Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology* 120:322–332
- Coull JT, Jones MEP, Egan TD, Frith CD, Mase M (2004) Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *NeuroImage* 22:315–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.022>
- de Gee JW, Colizoli O, Kloosterman NA et al (2017) Dynamic modulation of decision biases by brainstem arousal systems. *eLife* 6: e23232. <https://doi.org/10.7554/eLife.23232>
- Decamp E, Clark K, Schneider JS (2011) Effects of the α -2 adrenoceptor agonist guanfacine on attention and working memory in aged non-human primates. *Eur J Neurosci* 34:1018–1022. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07815.x>
- Devilbiss DM (2018) Consequences of tuning network function by tonic and phasic locus coeruleus output and stress: regulating detection and discrimination of peripheral stimuli. *Brain Res* 1709:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.06.015>
- Doucette W, Milder J, Restrepo D (2007) Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learn Mem* 14: 539–547. <https://doi.org/10.1101/lm.606407>
- Eckhoff P, Wong-Lin K, Holmes P (2009) Optimality and robustness of a biophysical decision-making model under norepinephrine modulation. *J Neurosci* 29:4301–4311. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5024-08.2009>
- Eldar E, Cohen JD, Niv Y (2013) The effects of neural gain on attention and learning. *Nat Neurosci* 16:1146–1153. <https://doi.org/10.1038/nn.3428>
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AF (2010) Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α 2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49(10):1011–1023
- Gee JW, Knapen T, Donner TH (2014) Decision-related pupil dilation reflects upcoming choice and individual bias. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E618–E625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317557111>
- Gold JI, Shadlen MN (2007) The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 30:535–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038>
- Green DM, Swets JA (1966) *Signal detection theory and psychophysics*. Wiley
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F (2016) Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw262>
- Guedj C, Meunier D, Meunier M, Hadj-Bouziane F (2017) Could LC-NE-dependent adjustment of neural gain drive functional brain network reorganization? *Neural Plast* 2017:e4328015. <https://doi.org/10.1155/2017/4328015>
- Harris KD, Thiele A (2011) Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci* 12:509–523. <https://doi.org/10.1038/nrn3084>
- Johnson KA, Kelly SP, Bellgrove MA, Barry E, Cox M, Gill M, Robertson IH (2007) Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia* 45:630–638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.034>
- Kahneman D, Tversky A (2012) *Prospect theory: an analysis of decision under risk*. In: *Handbook of the fundamentals of financial decision making*. World Scientific, pp 99–127
- Kalwani RM, Joshi S, Gold JI (2014) Phasic activation of individual neurons in the locus ceruleus/subceruleus complex of monkeys reflects rewarded decisions to go but not stop. *J Neurosci* 34:13656–13669. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2566-14.2014>
- Lenth RV (2016) Least-squares means: the R package lsmeans. *J Stat Softw*. Accessed 21 Apr 2016
- Lynn SK, Barrett LF (2014) “Utilizing” signal detection theory. *Psychol Sci* 25:1663–1673. <https://doi.org/10.1177/0956797614541991>
- Lynn SK, Zhang X, Barrett LF (2012) Affective state influences perception by affecting decision parameters underlying bias and sensitivity. *Emotion* 12:726–736. <https://doi.org/10.1037/a0026765>
- Lynn SK, Womwood JB, Barrett LF, Quigley KS (2015) Decision making from economic and signal detection perspectives: development of an integrated framework. *Cognition* 6:952. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00952>
- Malecek NJ, Poldrack RA (2013) Beyond dopamine: the noradrenergic system and mental effort. *Behav Brain Sci* 36:698–699; discussion 707–726. <https://doi.org/10.1017/S0140525X13001106>
- Murphy PR, Vandekerckhove J, Nieuwenhuis S (2014) Pupil-linked arousal determines variability in perceptual decision making. *PLoS Comput Biol* 10:e1003854. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003854>
- Murphy PR, Boonstra E, Nieuwenhuis S (2016) Global gain modulation generates time-dependent urgency during perceptual choice in humans. *Nat Commun* 7:ncmms13526. <https://doi.org/10.1038/ncmms13526>
- Raizada RDS, Poldrack RA (2007) Challenge-driven attention: interacting frontal and brainstem systems. *Front Hum Neurosci* 1: 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2007.09.003>
- Rich EL, Wallis JD (2016) Decoding subjective decisions from orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 19:973–980. <https://doi.org/10.1038/nn.4320>
- Robbins TW (1997) Arousal systems and attentional processes. *Biol Psychol* 41:57–71
- Robinson ESJ, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X, Dalley JW, Robbins TW (2008) Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology* 33:1028–1037. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301487>
- Rodenkirch C, Liu Y, Schriver BJ, Wang Q (2019) Locus coeruleus activation enhances thalamic feature selectivity via norepinephrine regulation of intrathalamic circuit dynamics. *Nat Neurosci* 22:120–133. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0283-1>
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD (1990) A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science* 249:892–895
- Seu E, Lang A, Rivera RJ, Jentsch JD (2009) Inhibition of the norepinephrine transporter improves behavioral flexibility in rats and monkeys. *Psychopharmacology* 202(1–3):505–519
- Shea-Brown E, Gilzenrat MS, Cohen JD (2008) Optimization of decision making in multilayer networks: the role of locus coeruleus. *Neural Comput* 20:2863–2894. <https://doi.org/10.1162/neco.2008.03.07.487>
- Stanislaw H, Todorov N (1999) Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods Instrum Comput* 31:137–149
- Summerfield C, Tsetsos K (2012) Building bridges between perceptual and economic decision-making: neural and computational mechanisms. *Front Neurosci* 6:70. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00070>
- Tanner WP Jr, Swets JA (1954) A decision-making theory of visual detection. *Psychol Rev* 61:401–409. <https://doi.org/10.1037/h0058700>
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G (1999) The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 283:549–554
- van den Brink RL, Pfeiffer T, Warren CM, Murphy PR, Tona KD, van der Wee NJA, Giltay E, van Noorden MS, Rombouts SARB, Donner TH, Nieuwenhuis S (2016) Catecholaminergic

- neuromodulation shapes intrinsic MRI functional connectivity in the human brain. *J Neurosci* 36:7865–7876. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0744-16.2016>
- Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S (2015) Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci* 35:7866–7877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Wickens TD (2001) Elementary signal detection theory. Oxford University Press
- Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Chapitre 7

Modulation noradrénergique des réseaux de repos

Étude 4

Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest.

Carole Guedj, Elisabetta Monfardini, Amélie J. Reynaud, Alessandro Farnè, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane

Points essentiels

En parallèle de mon travail axé sur l'impact de l'ATX sur le comportement dans les différentes facettes de l'attention, j'ai collaboré à une étude en IRM fonctionnelle, visant à étudier l'effet de l'ATX sur la connectivité fonctionnelle du cerveau au repos. Nous avons comparé la force de corrélation entre l'activité de différentes régions du cerveau dans les conditions contrôle (saline) et ATX chez quatre singes.

Nos résultats montrent que par rapport à la condition saline, l'ATX induit : (1) une modulation de la connectivité du réseau du tronc cérébral incluant le LC ; (2) une diminution de la connectivité au sein des réseaux sensori-moteurs ; (3) une diminution de la connectivité entre les réseaux associatifs et sensori-moteurs. De plus, la corrélation négative entre le LC et le réseau fronto-pariétal observée en condition contrôle, devient positive suite à l'augmentation de la transmission noradrénergique, ce qui suggère que le LC, en lien avec le réseau fronto-pariétal, pourrait être à l'origine des modifications de communication entre les différentes aires cérébrales.

En conclusion, cette étude montre que l'ATX induit une réorganisation des réseaux cérébraux à l'échelle du cerveau entier, impliquant en particulier le réseau fronto-pariétal attentionnel.



ORIGINAL ARTICLE

Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest

Carole Guedj^{1,2}, Elisabetta Monfardini^{1,2,3}, Amélie J Reynaud^{1,2},
Alessandro Farnè^{1,2}, Martine Meunier^{1,2}, and Fadila Hadj-Bouziane^{1,2}

¹ImpAct Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon F-69000, France,

²University UCBL Lyon 1, F-69000, France, and ³Institut de Médecine Environnementale, Paris F-75007, France

Address correspondence to Carole Guedj and Fadila Hadj-Bouziane, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 Avenue Doyen Lépine 69500 BRON, France. Emails: carole.guedj@inserm.fr; fadila.hadj-bouziane@inserm.fr.

C.G., M.M., and F.H.B. designed the experiment; C.G., M.M., and F.H.B. conducted the experiment; C.G. and F.H.B. analyzed the data; and C.G., E.M., A.R., A.F., M.M., and F.H.B. wrote the paper.

Abstract

The locus coeruleus–norepinephrine (LC–NE) system is thought to act as a reset signal allowing brain network reorganization in response to salient information in the environment. However, no direct evidence of NE-dependent whole-brain reorganization has ever been described. We used resting-state functional magnetic resonance imaging in monkeys to investigate the impact of NE-reuptake inhibition on whole-brain connectivity patterns. We found that boosting NE transmission changes functional connectivity between and within resting-state networks. It modulated the functional connectivity pattern of a brainstem network including the LC region and interactions between associative and sensory–motor networks as well as within sensory–motor networks. Among the observed changes, those involving the fronto-parietal attention network exhibited a unique pattern of uncoupling with other sensory–motor networks and correlation switching from negative to positive with the brainstem network that included the LC nucleus. These findings provide the first empirical evidence of NE-dependent large-scale brain network reorganization and further demonstrate that the fronto-parietal attention network represents a central feature within this reorganization.

Key words: atomoxetine, fronto-parietal network, locus coeruleus, monkey, resting-state fMRI

Introduction

The locus coeruleus–norepinephrine (LC–NE) system is thought to act at synaptic, cellular, microcircuit, and network levels and modulate sensory–motor responses and prefrontal cortex activity to facilitate cognitive functions, including attention, emotion, decision-making, motivation, learning and memory (Aston-Jones et al. 1999; Berridge and Waterhouse 2003; Corbetta et al. 2008; Kehagia et al. 2010; Arnsten et al. 2012; Sara and Bouret 2012). Based on neuronal properties revealed in animal models (Aston-Jones et al. 1991; Rajkowski et al. 1994; Bouret and Sara 2004), it has been proposed that the LC–NE system acts as an “interrupt” signal (Dayan and Yu 2006) or

“network reset” signal (Bouret and Sara 2005) that allows flexible reconfiguration of brain networks to adapt and respond appropriately to the current context (Servan-Schreiber et al. 1990; Aston-Jones and Cohen 2005). The challenge is to understand how such a specific effect arises from the “nonspecific”, widely distributed, ascending projections of the LC–NE system.

Here, we sought to provide evidence for NE-dependent whole-brain network reconfiguration. All theories about LC–NE function being based on data acquired in animal models (rodents and non-humans primates), we conducted this study in monkeys. We used the whole-brain approach afforded by functional magnetic resonance imaging (fMRI) to assess

NE-dependent brain network reconfiguration. We focused on the resting-state condition to eliminate any task-specific changes and to circumvent confounds that can complicate interpretation of task-based studies. We measured changes in functional connectivity induced by intramuscular injections of atomoxetine (ATX, 0.5 mg/kg). ATX is currently used in the pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder (Swanson et al. 2006; Garnock-Jones and Keating 2010). It has been shown to affect dopamine levels in prefrontal cortex (Morón et al. 2002) and could also potentially affect NMDA transmission (Di Miceli and Gronier 2015). Its main action, however, is to increase extracellular levels of NE by occupying the presynaptic norepinephrine-reuptake transporters (Wong et al. 1982; Bymaster et al. 2002; Swanson et al. 2006). It also improves the LC signal-to-noise ratio and modulates the coupling between the LC and cortical regions (Bari and Aston-Jones 2013).

A few functional connectivity studies have tested the effects of NE modulators in humans and rats at rest (Easton et al. 2007; Marquand et al. 2012; Farr et al. 2014; Metzger et al. 2015), but none has investigated interactions between and within large brain networks to reveal putative network reorganization mediated by the LC-NE system. Our objective was to measure the changes in brain activity pattern following ATX injection. We reasoned that ATX would enhance NE availability within several brain regions while reducing LC activity via inhibitory autoreceptors and induce large-scale brain network reconfigurations. To test this hypothesis, we assessed ATX-induced changes in (1) the interactions within and between associative, sensory-motor and subcortical brain networks, and (2) the functional connectivity pattern of the brainstem region including the LC.

Methods

Subjects

Three female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) were examined in the study: CE (age, 10 years; weight, 5.5 kg), CA (12 years; 5.5 kg), and CI (5 years, 6 kg). CE underwent surgery under anesthesia during which a plastic head post was secured by plastic screws and bone cement on its skull. CA and CI were tested with a non-invasive head-restrained helmet system (Hadj-Bouziane et al. 2014).

Ethics

This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, enacted into French law in February 2013. The project was authorized by the French Ministry for Higher Education and Research (project no. 20-12-0401-005) in accordance with the French transposition texts of Directive 2010/63/UE. This authorization was based on ethical evaluation by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

Drug Administration

ATX (0.5 mg/kg, Tocris Bioscience, Ellisville, MO), an inhibitor of NE reuptake, or saline (control condition) injections was administered intramuscularly 1 h before the scanning session. In monkeys, ATX, at the dose of 0.5 mg/kg, induces an estimated 94% of NE-reuptake transporters occupancy (Takano et al. 2009)

and improves working memory without side effects (Gamo et al. 2010). There was at least a 1-week washout period between saline or ATX injections. ATX was diluted in sterile saline immediately prior to injection. Monkeys received either 0.1 ml/kg ATX solution or 0.5 ml of saline.

Scanning Procedures

Before each scanning session, an exogenous contrast agent (Feraheme®, 10 mg/kg) was injected into the saphenous vein to increase the contrast-to-noise ratio and optimize the localization of the fMRI signal. During the scans, the alert monkey was placed into the magnet bore in the dark. Imaging data were collected on a 1.5 T MAGNETOM scanner (Siemens AG, Erlangen, Germany). Functional data from the whole brain were acquired with a gradient echo sequence lasting 13.33 min and a custom-made 9-cm receive surface coil (Rapid Biomed) (TR = 2 s; TE = 27 ms; $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$; 400 TRs per run). These long-lasting runs ensure high test-retest reliability scores (Birn et al. 2006). A total of 6 imaging runs were acquired over 2 or 3 different days for each monkey per condition (ATX and saline conditions). Monkeys were rewarded only in between runs.

Preprocessing

Data were preprocessed using the AFNI software (Cox 1996). The preprocessing pipeline included despiking, motion correction, and temporal filtering to extract the spontaneous slowly fluctuating brain activity (0.01–0.1 Hz). Data from all three monkeys were then realigned to the INIA 19 rhesus monkey template containing tissue probability maps and cortical and sub-cortical parcellation maps based on the NeuroMaps atlas (Rohlfing et al. 2012; <http://nitrc.org/projects/inia19/>). Finally, a linear regression was applied to remove nuisance variables (the six parameter estimates for head motion, and the cerebrospinal fluid and white matter signals from the INIA 19 segmentation, including regions of the brainstem). Spatial smoothing with a 6-mm FWHM Gaussian kernel was applied to the output of the regression.

Estimated Brain Motion and Temporal Signal-to-noise Ratio

For each animal, we extracted the estimated brain movements (three rotations and three translations) based on a motion correction algorithm. We computed absolute values of volume-to-volume displacements normalized to the first volume for each run (Power et al. 2012; Van Dijk et al. 2012). We then standardized each value across conditions for each motion type and monkey. We computed the mean value per run and averaged these values across volumes and motion types. To investigate the effect of ATX on estimated motion, we performed a linear mixed model, using pharmacological condition as fixed factor and monkey as random factor.

For each animal and each run, we also quantified the temporal signal-to-noise ratio as the ratio of the mean signal in each voxel to the temporal standard deviation using a whole brain mask. To investigate the effect of ATX on temporal signal-to-noise ratio, we used a linear mixed model using pharmacological condition as fixed factor and monkey as random factor.

Impact of ATX Injections on Brain Activity Pattern

Figure 1 illustrates an overview of the three steps taken to characterize the impact of ATX injections on resting-state functional connectivity. We focused on changes between and within large-scale brain networks common to all three animals after ATX injection and therefore run the following analyses at the group level.

1- Identification of Resting-State Networks (RSNs) Using Independent Component Analysis

We performed the probabilistic independent component analysis approach using the FMRIB Software Library's MELODIC toolbox on the full dataset, obtained by temporally concatenating across subjects and conditions (Schmithorst and Holland 2004; Calhoun et al. 2009 for review) to create a single four-dimension dataset decomposed into 20 independent components. Thirteen resting-state networks exhibited the typical bilateral pattern of resting state 'real' networks (Moeller et al. 2009). The remaining seven networks were either 'unilateral' (asymmetrical networks overlapping 'real' networks) or 'noise-related' (random speckle patterns and rim patterns) (Moeller et al. 2009; Hadj-Bouziane et al. 2014). Figure 2 presents the 13 'real' networks, with Z-scores thresholded for visualization purposes with an alternative-hypothesis testing approach at $p < 0.5$.

2- Effect of ATX on Functional Connectivity within Networks

We investigated the differences in spatial extent and/or intensity on the thirteen real networks between ATX versus saline (control) conditions using FMRIB Software Library's dual regression that allows for voxel-wise comparisons of resting-state fMRI (Filippini et al. 2009; Zuo et al. 2010). Note that the effect of ATX was also assessed on the seven networks that were discarded to check for any unspecific effect. This method uses the group-level spatial maps in a linear model fit against the separate fMRI datasets and provides timeseries for each component to estimate individual spatial maps (one per subject and per run). To assess the effect of ATX on the functional connectivity within RSNs, we applied FMRIB Software Library's randomise permutation-testing analysis, a non-parametric permutation test (5000 permutations performed within each subject), to

detect significant voxel-wise differences in spatial maps across pharmacological conditions for the three animals. Given the null hypothesis that the labels (saline and ATX) are arbitrary, we compared the distribution of values obtained when the labels are permuted (Winkler et al. 2014). We addressed the issue of multiple comparisons by controlling for false positives using a threshold-free cluster enhancement technique (Smith and Nichols 2009) associated with a family-wise error correction of p -values to create all the statistical maps.

3-Effect of ATX on the functional coupling between networks

To investigate the effect of ATX on the temporal relationships among networks, we used the "FSLNets" package (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLNets>) implemented in Matlab. The first step consisted of creating matrices of partial correlations to estimate only the direct connection strengths (L1-regularized partial correlation with lambda value of 100) between all RSNs for each subject and each run based on time series generated by the dual-regression. Resulting Fisher's r correlation coefficients were Z-transformed and corrected for temporal autocorrelation using an autoregressive model AR(1) that calculate effective degrees of freedom for temporally smoothed data. Finally, to test the effect of ATX on the network interactions, we applied a cross-subject/run general linear model (including the three animals) with inference using FMRIB Software Library's randomise permutation-testing tool (5000 permutations performed within each subject) to compare the distribution of values obtained when the labels are permuted. Results were corrected for false-positive errors using $p < 1/N = 0.0119$, where N was the number of possible comparisons. Given our small sample size that by itself makes Type II errors more likely, such correction is less likely to increase the risk of Type II errors (i.e., false negatives, e.g., Rothman 1990; Bassett and Lynall 2013). For visualization purposes, we created partial correlation matrices separately for each condition (ATX and saline) by averaging correlation scores across subjects and runs.

4- Effect of ATX on the Functional Connectivity of a Brainstem Region Including the LC

The effect of ATX was assessed on the functional connectivity of brainstem region including the LC. The LC nucleus was

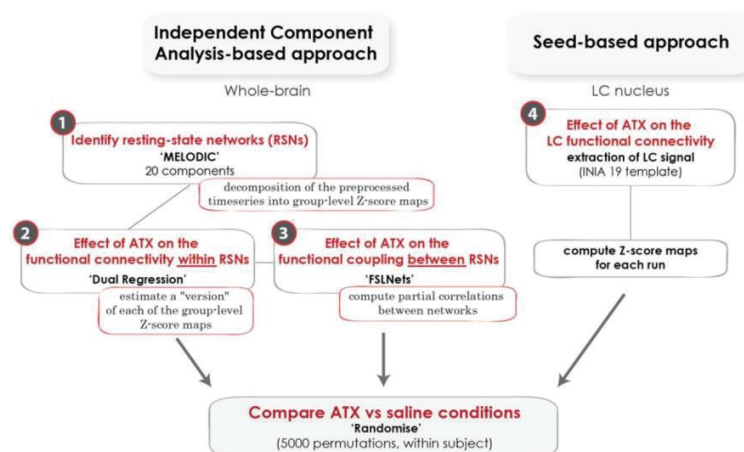


Figure 1. Resting-state data analysis overview: impact of ATX injections on large-scale brain networks.

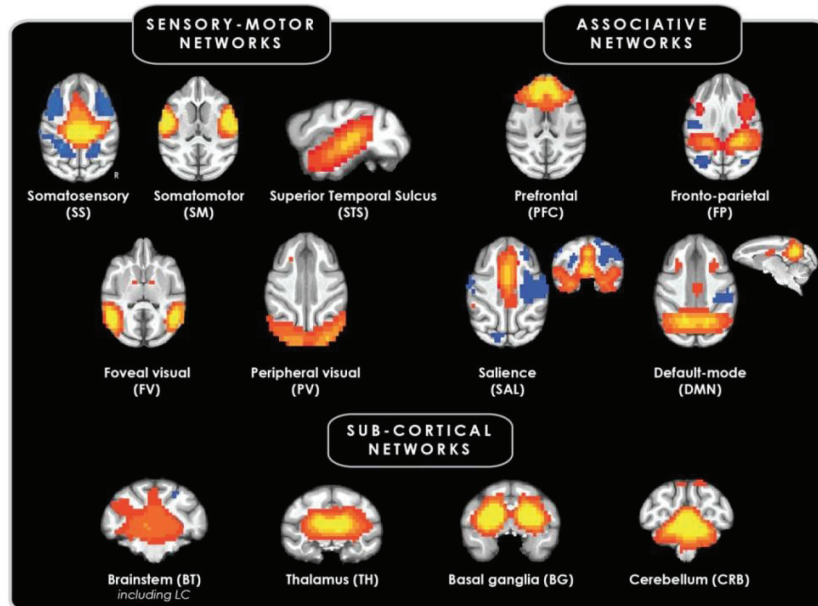


Figure 2. Resting-state networks identified by independent component analysis overlaid on the INIA19 brain-segmented monkey template. The identified networks were classified into three categories: associative, sensory-motor, and subcortical. Warm colors correspond to positive correlations and cool colors to negative correlations. Abbreviation: R = right hemisphere.

identified based on the INIA19 atlas segmentation. For each animal and each run, we computed the correlation maps from each seed region (LC left and right) and converted the resulting correlation coefficients using Fisher's r -to- Z transformation. We then averaged them to yield the mean bilateral functional connectivity map of interest. Finally, to test the effect of ATX on the functional connectivity map of this region, we applied a cross-subject/run general linear model with inference using FMRIB Software Library's randomise permutation-testing tool (5000 permutations performed within each subject). Results were corrected for multiple testing by applying both threshold-free cluster enhancement technique and family-wise error correction. A neighboring region of the LC nucleus in the brainstem was also selected as a control region. The effect of ATX on the functional connectivity of this region was also assessed (Supplementary material, Figure S1).

Results

We checked for any effect of ATX on estimated brain motion and temporal signal-to-noise ratio during scans but found no differences between pharmacological conditions (ATX versus saline) [estimated brain motion: $\chi^2 = 0.0003$, $p = 0.99$; temporal signal-to-noise ratio: $\chi^2 = 1.44$, $p = 0.23$]. The functional connectivity patterns were then compared between conditions by both independent component analysis and seed-based analysis.

Resting-State Networks Revealed by Independent Component Analysis

Using the probabilistic independent component analysis approach, we decomposed the full fMRI dataset into 20 ICs.

Figure 2 illustrates the 13 group-average RSNs revealed across monkeys and conditions (saline and ATX). They included nine cortical networks and four subcortical networks. The nine cortical networks comprised four associative networks: the default-mode network, the prefrontal network, the saliency network (encompassing the amygdala), and the fronto-parietal network (linking the lateral intraparietal area to the frontal eye fields), and five sensory-motor networks: the somatosensory, somatomotor, peripheral visual, foveal visual and superior temporal sulcus networks. The four subcortical networks comprised: the basal ganglia, thalamic and cerebellar networks, plus a brainstem network including the LC region.

ATX-induced Reconfigurations within and Between Independent Component Analysis-identified Resting State Brain Networks

First, we examined the functional connectivity between resting state brain networks following ATX injection. Injection of ATX significantly modified the functional coupling of the independent component analysis-identified brainstem network including the LC region with four other RSNs (Fig. 3B). Specifically, functional coupling with the fronto-parietal, somatosensory, and cerebellar networks increased, whereas functional coupling with the prefrontal network decreased. Among these changes, only the functional coupling between the brainstem and the fronto-parietal network exhibited a shift from negative in the saline condition to positive after ATX administration. Boosting NE transmission also reduced virtually all interactions between associative and sensory-motor networks (Fig. 3A, green lines). We computed the density plot of the significant Z-score differences between ATX and saline conditions for the

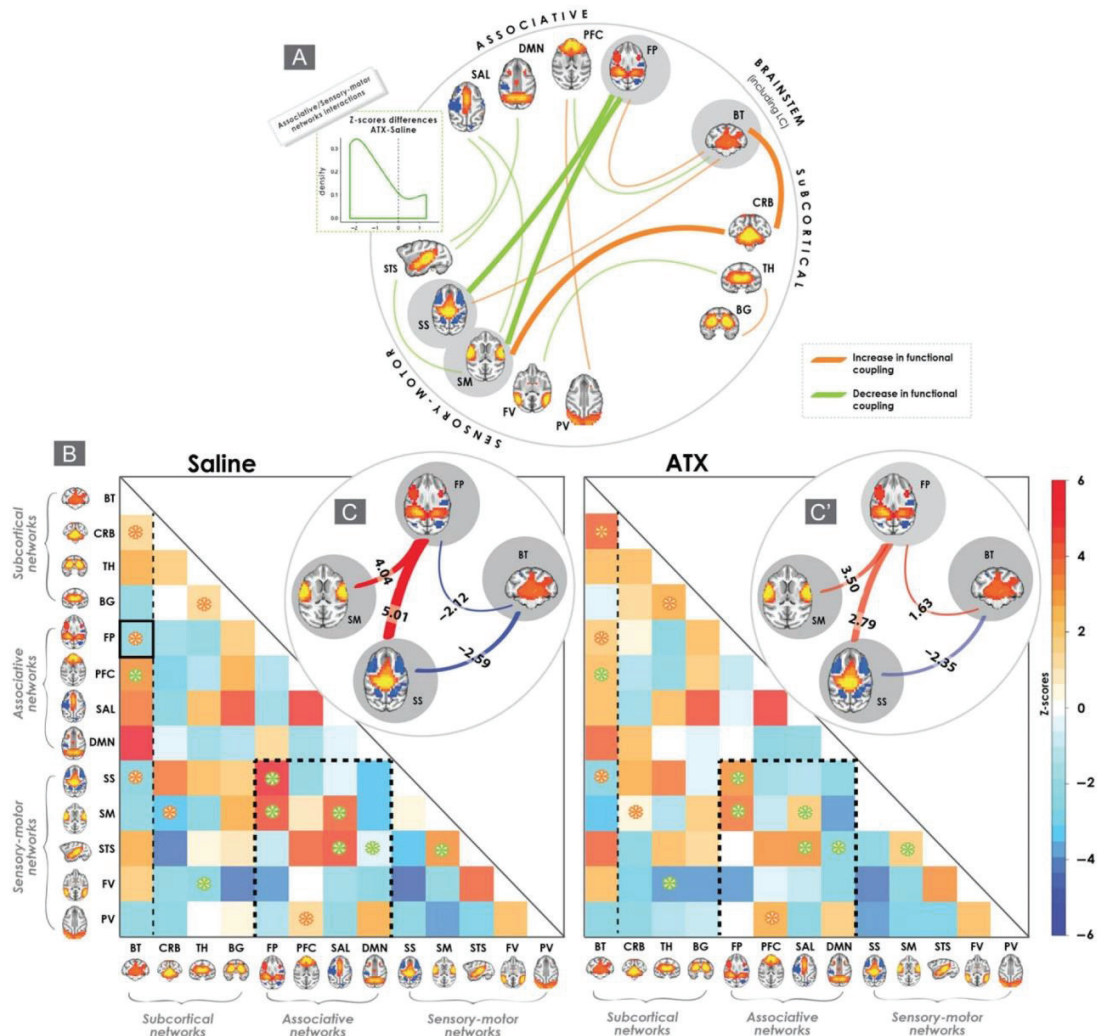


Figure 3. Functional coupling between independent component analysis-identified resting-state networks (RSNs) in ATX versus saline conditions. (A) Overview of the functional coupling changes between the 13 RSNs. Line thicknesses reflect the correlation strength of the ATX-induced changes. (B) Correlation matrices in both saline (left) and ATX (right) conditions illustrating the interactions between RSNs. Warm colors correspond to positive correlations and cool colors to negative correlations. * = significant changes ($p < 1/N$, false-positive correction). (C, C') Inserts illustrate the ATX-induced changes among the brainstem, fronto-parietal, and two sensory-motor networks. Line thicknesses reflect the correlation strength (with corresponding Z-scores). ATX injection modulated the functional coupling of the subcortical network including the LC and decreased the functional coupling between associative and sensory-motor networks. The fronto-parietal network, negatively correlated with the brainstem network including the LC region in the saline condition, switched to a positive correlation under ATX. Abbreviations: ATX = atomoxetine, BG = basal ganglia, BT = brainstem, CRB = cerebellum, DMN = default-mode network, FP = fronto-parietal, FV = foveal visual, PFC = prefrontal cortex, PV = peripheral visual, SAL = salience, SM = somatomotor, SS = somatosensory, STS = superior temporal sulcus, and TH = thalamus.

associative/sensory-motor network interactions and found a negative shift (Fig. 3A, insert). Among these changes, we found that the functional coupling of the fronto-parietal network significantly decreased with two sensory-motor networks, the somatosensory and the somatomotor networks, but remained positive (Fig. 3C and C'). The functional coupling of the salience network encompassing the amygdala with the superior temporal sulcus and somatomotor networks decreased, as did the functional coupling between the default mode and the superior temporal sulcus networks. Only the functional

coupling between the prefrontal network and the peripheral visual network increased following ATX injection. Finally, other more modest effects of ATX were found between sensory-motor networks and subcortical structures that included the basal ganglia, the thalamic and the cerebellar networks (Fig. 3B).

Second, we examined the functional connectivity within resting state brain networks following ATX injection. ATX injection led to a significant decrease in correlation strength within one associative network (the fronto-parietal network)

and within four sensory-motor networks (the somatosensory, somatomotor, superior temporal sulcus and peripheral visual networks, (Fig. 4, Table S1, all p -values < 0.05).

Collectively, our results show that ATX injection switched functional connectivity between the brainstem network including the LC region and the fronto-parietal network from negative to positive, while attenuating the positive functional coupling between associative and sensory-motor networks and within sensory-motor networks.

ATX-induced Changes Revealed by a Brainstem Region Including the LC

A seed-based approach (Fig. 5) revealed that ATX significantly increased the correlation strength between the brainstem region including the LC and a set of brain areas, comprising the amygdala, a large cluster including the lateral and ventral intraparietal areas, as well as clusters in the superior temporal sulcus and ventral somatosensory regions (all p -values < 0.05, Table S2). Importantly, these changes were not present when another brainstem region, excluding the LC, was selected, suggesting that the effect reported here do not reflect a global feature of the lower brainstem nuclei (Supplementary material, Figure S1).

Discussion

Activity of noradrenergic LC neurons is believed to induce brain network reconfigurations to flexibly regulate cognitive functions critical for adaptive behavior (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Yu and Dayan 2005). To directly test this hypothesis while eliminating any task-specific changes and limiting confounds that can complicate interpretation, we enhanced NE transmission using ATX and examined ensuing changes in resting-state functional connectivity in monkeys. Boosting NE transmission led to reorganization of brain activity between and within multiple RSNs. It changed: (1) the functional connectivity pattern of a brainstem network that included the LC region, (2) the interactions between associative and sensory-motor networks and (3) the correlation within sensory-motor networks. The fronto-parietal network appeared to be at the heart of most decisive changes following ATX administration, possibly driving ATX-induced reorganization of sensory-motor networks.

Boosting NE Transmission Induces Extensive Brain Network Reorganizations

ATX acts by preventing the reuptake of NE, leading to an increase of the post-synaptic effect of LC activation in each

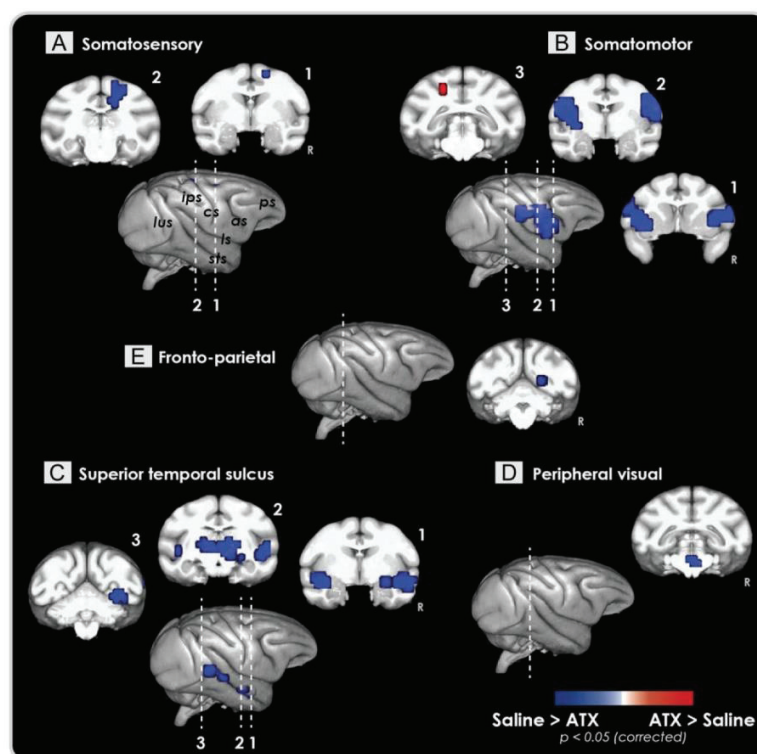


Figure 4. Functional connectivity within five independent component analysis-identified resting-state networks in ATX versus saline conditions. (A) Somatosensory network. (B) Somatomotor network. (C) Superior temporal sulcus network. (D) Peripheral visual network. (E) Fronto-parietal network. Regions that displayed a significant increase in correlation strength after ATX injection are shown in red, whereas those that displayed a significant decrease in correlation strength after ATX injection are shown in blue ($p < 0.05$, family-wise error-corrected). ATX injection induced decreases of functional connectivity of four sensory-motor networks and the fronto-parietal network. Abbreviations: as = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, ls = lateral sulcus, lus = lunate sulcus, ps = principal sulcus, sts = superior temporal sulcus; ATX = atomoxetine; R = right hemisphere.

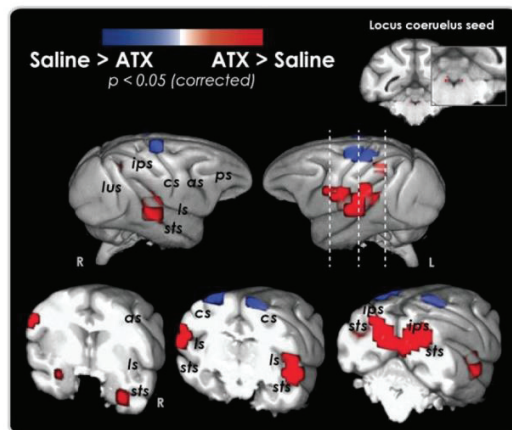


Figure 5. Functional connectivity pattern of a brainstem region including the LC in ATX versus saline conditions. Regions that displayed a significant increase in correlation strength after ATX injection are shown in red, whereas those that displayed a significant decrease in correlation strength after ATX injection are shown in blue ($p < 0.05$, family-wise error-corrected). ATX injection increased the functional connectivity between the brainstem region including the LC and parietal areas, the amygdala, and somatosensory regions. Abbreviations: as = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, ls = lateral sulcus, lus = lunale sulcus, ps = principal sulcus, sts = superior temporal sulcus; ATX = atomoxetine; R = right hemisphere.

target area. The LC nucleus is a privileged site of action for ATX as it contains the highest density of NE-reuptake transporters in the brain (Smith et al. 2006). The resulting increase in NE concentration following ATX injection is also expected to act on inhibitory autoreceptors (Aghajanian et al. 1977) and reduce LC activity (Bari and Aston-Jones 2013). Bari and Aston-Jones (2013) found that systemic ATX injection in rats modified both LC responses and the coupling between the LC and cortical activity. Previous studies have also shown that ATX injection increased the level of NE in different brain regions innervated by the LC, including the prefrontal cortex (Bymaster et al. 2002; Seneca et al. 2006). Here, we first show that boosting NE transmission impacted the functional connectivity pattern of the brainstem network including the LC region. Following ATX injection, the brainstem network encompassing the LC region displayed enhanced functional coupling with the fronto-parietal, somatosensory, and cerebellar networks, and decreased functional coupling with the prefrontal network. Among associative networks, the saliency, prefrontal, and default mode networks, exhibited a positive correlation in the control (saline) condition. The fronto-parietal network stood out as the sole associative network negatively correlated with the brainstem network including the LC region in the normal (saline) condition switching to a positive correlation under ATX. Second, we found that ATX decreased the functional connectivity between associative and sensory-motor networks, and in particular between the fronto-parietal network and the somatomotor and somatosensory networks. The widespread down-regulation of functional connectivity between associative and sensory-motor areas may reflect a decrease in cerebral blood flow in sensory-motor areas, as shown in anesthetized rats after both ATX and methylphenidate administration (Easton et al. 2007, 2009). Finally, boosting NE transmission led to local changes within sensory-motor networks, decreasing their functional connecting. These changes resemble those

reported within somatomotor and visual RSNs following the administration of the NE/dopamine reuptake inhibitor methylphenidate (Mueller et al. 2014).

Altogether, the cascade of events following enhanced NE transmission, reported here for the first time, reflects the complex influence of neuromodulators on large brain network activity. This influence likely results from a dynamic and complex interplay of an enhanced NE availability within the post-synaptic clefts of target regions and the down-regulation of LC activity via inhibitory autoreceptors on brain connectivity pattern. Previous studies have shown that the LC-NE system modulates synchronous oscillatory activity in several brain regions (Delagrèze et al. 1993; Walling et al. 2011). Changes in synchronous oscillatory activity are thought to reflect changes in neuronal interaction among interconnected networks (Fries 2005). Although the precise relationship between neural activity and hemodynamic response is still unclear, it is possible that the changes in functional connectivity that we reported here reflect changes in neuronal coherence between and within these brain networks. Using a whole brain approach, we demonstrate that boosting NE transmission influences the dialog between large-brain scale networks at different levels by adjusting the functional connectivity between brainstem regions and associative networks, between associative and sensory-motor networks as well as within sensory-motor networks.

Zooming into the Functional Connectivity Pattern of a Region-of-Interest Including the LC

We also examined the functional coupling of a brainstem region-of-interest including the LC based on the INIA 19 segmented atlas (Rohlfing et al. 2012) after regressing out the signal from the ventricles. Following ATX administration, we found that the functional coupling of this seed increased with a set of structures, including the amygdala, and the lateral intraparietal and ventral intraparietal areas in the intraparietal sulcus. Both of these regions receive dense projections from the LC (Fuxe et al. 1968; Gatter and Powell 1977; Jones and Moore 1977; Moore and Bloom 1979; Foote et al. 1983) and have both been suggested to participate in the LC-NE dependent brain state reconfiguration to optimally interact with the environment (Corbetta et al. 2008; Markovic et al. 2014). Our results provide empirical evidence of an enhanced functional coupling among these regions following a boost in NE transmission. As discussed above, ATX injection increases NE availability within the post-synaptic clefts of the target regions and down-regulate LC activity via inhibitory autoreceptors. Our results show that these mechanisms modulate the pattern of activity between a brainstem region including the LC and cortical regions.

ATX may also directly affect NE-reuptake transporters within other brainstem nuclei such as the raphe nuclei (Smith et al., 2006) and act on NMDA receptors, when administered at clinically relevant doses (Udvardi et al. 2013; Di Miceli and Gronier 2015). Also, although ATX at low doses such as 0.3 mg/kg increases NE extracellular concentration twice as much as dopamine extracellular concentrations in the prefrontal cortex (Bymaster et al. 2002; Upadhyaya et al. 2013), a contribution of dopamine transmission in the observed network reorganization cannot be excluded. The recent development of NE-selective positron emission tomography radiotracers such as the α 2-selective ^{11}C -Yohimbine (Nahimi et al. 2015) may help clarify this issue in the future.

Possible Implications for the Role of NE Transmission on Cognitive Functions

Previous behavioral studies have shown that boosting NE transmission affect a wide range of cognitive functions, including attention, emotion, decision-making, motivation, learning and memory (Aston-Jones et al. 1999; Berridge and Waterhouse 2003; Corbetta et al. 2008; Kehagia et al. 2010; Arnsten et al. 2012; Sara and Bouret 2012). These effects have been mostly associated with NE-mediated changes locally in particular within the prefrontal cortex (e.g. Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Robbins and Arnsten 2009). In line with theoretical models, here we provide empirical evidence that boosting NE transmission lead to large-scale changes, including changes within and between large-scale brain networks. While the changes reported here have been found at rest, similar mechanisms could also accompany behavioral changes following enhanced NE transmission in a specific manner depending on the cognitive process at play. For instance, our findings nicely fit with the theoretical framework proposing LC-NE-mediated changes associated with attention reorientation (Corbetta et al. 2008). In addition, it has been suggested that NE-dependent regulation of neural activity within sensory cortices enhances sensory processing by improving signal-to-noise ratio, which in turn reduces distractible behaviors and refocuses attention to salient stimuli (Berridge and Waterhouse 2003). A recent monkey electrophysiological study found that a reduction in coherence between V4 visual area neurons was associated with attentional shifts (Cohen and Maunsell 2009; Mitchell et al. 2009), particularly in the low-frequency range (<5 Hz). Given that electrophysiological evidence suggests that resting-state fMRI signals are best correlated with slow cortical potentials (Lu et al. 2007; He et al. 2008), could these changes in both brain network organization and in the low-frequency range be associated with attentional processes dependent on the LC-NE system? This speculation provides a challenging question to be answered in future studies. Combining pharmacological manipulations with whole-brain fMRI provides a powerful tool to better understanding the influence of neuromodulators on brain states.

Conclusions and Functional Significance of the Results

Here, we provide the first empirical evidence that enhanced NE transmission induces large-scale reorganization of the brain networks. Despite the nonspecific nature of LC-NE projections, the tuning of functional connectivity reported here is in accord with the notion that neuromodulators changes the dynamics of cortical networks and provide the brain with a complex and dynamic yet contextually specific palette of brain states (Harris and Thiele 2011), allowing us to interact optimally with our environment in a context-dependent way.

Supplementary Material

Supplementary material can be found at: <http://www.cercor.oxfordjournals.org/>

Funding

French National Research Agency (ANR) (ANR-14-CE13-0005-1) grant. It was also supported by the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within

the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR.

Notes

We thank Ivan Balansard and Emmanuel Procyk for performing monkey surgery, Danielle Ibarrola for invaluable help with collecting imaging data, and Frédéric Volland, Gislène Gardechaux, and Roméo Salemmé for technical and engineering assistance. Conflict of Interest: None declared.

References

- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY. 1977. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 136:570–577.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron.* 76:223–239.
- Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T. 1991. Discharge of norepinephrine locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res.* 88: 501–520.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309–1320.
- Bari A, Aston-Jones G. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Neuropharmacology.* 64:53–64.
- Bassett DS, Lynall M-E. 2013. Network methods to characterize brain structure and function. In: *Cognitive Neurosciences: The Biology of the Mind*, pp. 1–27.
- Berridge CW, Waterhouse BD. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev.* 42:33–84.
- Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage.* 31:1536–1548.
- Bouret S, Sara SJ. 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci.* 20:791–802.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28:574–582.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 27:699–711.
- Calhoun VD, Liu J, Adali T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage.* 45:S163–S172.
- Cohen MR, Maunsell JHR. 2009. Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat Neurosci.* 12:1594–1600.

- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 58:306–324.
- Cox RW. 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res Int J*. 29:162–173.
- Dayan P, Yu AJ. 2006. Phasic norepinephrine: a neural interrupt signal for unexpected events. *Netw Bristol Engl*. 17:335–350.
- Delagrange P, Canu MH, Rougeul A, Buser P, Bouyer JJ. 1993. Effects of locus coeruleus lesions on vigilance and attentive behaviour in cat. *Behav Brain Res*. 53:155–165.
- Di Miceli M, Gronier B. 2015. Psychostimulants and atomoxetine alter the electrophysiological activity of prefrontal cortex neurons, interaction with catecholamine and glutamate NMDA receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 232:2191–2205.
- Easton N, Marshall F, Fone K, Marsden C. 2007. Atomoxetine produces changes in cortico-basal thalamic loop circuits: assessed by pHMRI BOLD contrast. *Neuropharmacology*. 52: 812–826.
- Easton N, Marshall FH, Marsden CA, Fone KCF. 2009. Mapping the central effects of methylphenidate in the rat using pharmacological MRI BOLD contrast. *Neuropharmacology*. 57:653–664.
- Farr OM, Zhang S, Hu S, Matuskey D, Abdelghany O, Malison RT, Li CR. 2014. The effects of methylphenidate on resting-state striatal, thalamic and global functional connectivity in healthy adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 17: 1177–1191.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, Matthews PM, Beckmann CF, Mackay CE. 2009. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:7209–7214.
- Foot SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*. 63:844–914.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 9:474–480.
- Fuxe K, Hamberger B, Hökfelt T. 1968. Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat. *Brain Res*. 8:125–131.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. 2010. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α 2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49:1011–1023.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. 2010. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. 24:85–88.
- Gatter KC, Powell TP. 1977. The projection of the locus coeruleus upon the neocortex in the macaque monkey. *Neuroscience*. 2:441–445.
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *NeuroImage*. 86:536–543.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci*. 12:509–523.
- He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. 2008. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105:16039–16044.
- Jones BE, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res*. 127:25–53.
- Kehagia AA, Murray GK, Robbins TW. 2010. Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 20:199–204.
- Lu H, Zuo Y, Gu H, Waltz JA, Zhan W, Scholl CA, Rea W, Yang Y, Stein EA. 2007. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:18265–18269.
- Markovic J, Anderson AK, Todd RM. 2014. Tuning to the significant: neural and genetic processes underlying affective enhancement of visual perception and memory. *Behav Brain Res*. 259:229–241.
- Marquand AF, O'Daly OG, De Simoni S, Alsop DC, Maguire RP, Williams SCR, Zelaya FO, Mehta MA. 2012. Dissociable effects of methylphenidate, atomoxetine and placebo on regional cerebral blood flow in healthy volunteers at rest: a multi-class pattern recognition approach. *NeuroImage*. 60: 1015–1024.
- Metzger CD, Wiegers M, Walter M, Abler B, Graf H. 2015. Local and global resting state activity in the noradrenergic and dopaminergic pathway modulated by reboxetine and amisulpride in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. pii:080.
- Mitchell JF, Sundberg KA, Reynolds JH. 2009. Spatial attention decorrelates intrinsic activity fluctuations in macaque area V4. *Neuron*. 63:879–888.
- Moeller S, Nallasamy N, Tsao DY, Freiwald WA. 2009. Functional connectivity of the macaque brain across stimulus and arousal states. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 29: 5897–5909.
- Moore RY, Bloom FE. 1979. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 2:113–168.
- Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. 2002. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 22:389–395.
- Mueller S, Costa A, Keeser D, Pogarell O, Berman A, Coates U, Reiser MF, Riedel M, Möller H-J, Ettinger U, et al. 2014. The effects of methylphenidate on whole brain intrinsic functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 35:5379–5388.
- Nahimi A, Jakobsen S, Munk OL, Vang K, Phan JA, Rodell A, Gjedde A. 2015. Mapping α 2 adrenoceptors of the human brain with 11C-yohimbine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 56:392–398.
- Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*. 59:2142–2154.
- Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. 1994. Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull*. 35:607–616.
- Robbins TW, Arnsten AFT. 2009. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 32:267–287.
- Rohlfing T, Kroenke CD, Sullivan EV, Dubach MF, Bowden DM, Grant KA, Pfefferbaum A. 2012. The INIA19 template and neuromaps atlas for primate brain image parcellation and spatial normalization. *Front Neuroinformatics*. 6.
- Rothman KJ. 1990. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol Camb Mass*. 1:43–46.
- Sara SJ, Bouret S. 2012. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*. 76: 130–141.

- Schmithorst VJ, Holland SK. 2004. Comparison of three methods for generating group statistical inferences from independent component analysis of functional magnetic resonance imaging data. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 19: 365–368.
- Seneca N, Gulyás B, Varrone A, Schou M, Airaksinen A, Tauscher J, Vandenhende F, Kielbasa W, Farde L, Innis RB, et al. 2006. Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in nonhuman primate brain using (S,S)-[18F]FMeNER-D2. *Psychopharmacology (Berl)*. 188:119–127.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen J. 1990. A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 249:892–895.
- Smith HR, Beveridge TJR, Porrino LJ. 2006. Distribution of norepinephrine transporters in the non-human primate brain. *Neuroscience*. 138:703–714.
- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 44:83–98.
- Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. 2006. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 50:755–760.
- Takano A, Gulyás B, Varrone A, Maguire RP, Halldin C. 2009. Saturated norepinephrine transporter occupancy by atomoxetine relevant to clinical doses: a rhesus monkey study with (S,S)-[18F]FMeNER-D (2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36:1308–1314.
- Udvardi PT, Föhr KJ, Henes C, Liebau S, Dreyhaupt J, Boeckers TM, Ludolph AG. 2013. Atomoxetine affects transcription/translation of the NMDA receptor and the norepinephrine transporter in the rat brain – an in vivo study. *Drug Des Devel Ther*. 7:1433–1446.
- Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, Durell TM, Trzepacz PT, Calligaro DO, Nisenbaum ES, et al. 2013. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 226:189–200.
- Van Dijk KRA, Sabuncu MR, Buckner RL. 2012. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*. 59:431–438.
- Walling SG, Brown RAM, Milway JS, Earle AG, Harley CW. 2011. Selective tuning of hippocampal oscillations by phasic locus coeruleus activation in awake male rats. *Hippocampus*. 21: 1250–1262.
- Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. 2014. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 92:381–397.
- Wong DT, Threlkeld PG, Best KL, Bymaster FP. 1982. A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 222:61–65.
- Yu AJ, Dayan P. 2005. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*. 46:681–692.
- Zuo X-N, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. 2010. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*. 49:2163–2177.

Chapitre 8

Discussion générale

Comme nous l'avons décrit en introduction, l'attention est définie comme le processus permettant la sélection de l'information pertinente de l'environnement. Ces processus de sélection opèrent à la fois dans l'espace et le temps. Lorsque j'ai débuté ce travail de thèse, les données de la littérature montraient une implication de la NA dans l'attention soutenue (Chamberlain et al. 2007; Greene et al. 2009a; Gamo et al. 2010; Van Den Brink et al. 2016), alors que l'impact de la NA dans la facette spatiale de l'attention était encore mal défini (Clark et al. 1989; Witte and Marrocco 1997; Coull et al. 2001). Le but de mon travail de thèse était donc d'une part de vérifier notre hypothèse selon laquelle la NA serait capable d'agir sur les différentes facettes de l'attention (attention spatiale et attention soutenue) et d'autre part d'élucider les mécanismes d'action par lesquelles la NA modifie ces processus attentionnels. Pour cela, nous avons testé l'impact d'une augmentation de la transmission noradrénergique dans des tâches comportementales nécessitant la sélection de l'information dans l'espace (*études 1 et 2*) ou le temps (*étude 3*). Le tableau 1 résume les principaux résultats obtenus dans nos trois études.

	Attention spatiale		Attention soutenue
	Tâche d'attention spatiale avec indices (étude 1)	Tâche d'exploration spontanée (étude 2)	Tâche de discrimination go/nogo (étude 3)
Quelles facettes de l'attention ?	Runs mixtes (80% d'essais valides)	Runs purs (sans indice ni distracteur)	4 contextes (variation des interférences, de la fréquence de cible et de la récompense)
	↗ nombre d'essais initiés ↗ nombre d'essais corrects ↘ RTs (essais valides)	= nombre d'essais corrects ↗ durée des fixations	↗ nombre de réponses correctes (go et nogo)
Par quels mécanismes ?	↗ taux d'accumulation	↘ saillance observée ↗ saillance observée Corrélation positive entre l'effet de l'ATX sur la saillance et sur le nombre de fixations Corrélation négative entre l'effet de l'ATX sur la saillance et sur la durée de fixation	↗ d' ↘ distance à la LOR
	L'ATX module l'orientation spatiale de l'attention en ajustant le taux d'accumulation en fonction du contexte de la tâche.	L'ATX module le poids des caractéristiques physiques de l'environnement lors de l'orientation spatiale de l'attention en fonction de l'image.	L'ATX améliore les performances en ajustant la relation entre la sensibilité à discriminer la cible (d') parmi des distracteurs et le biais de réponse des animaux dans les différents contextes.

Tableau 1. Résumé des effets de l'ATX dans les trois études comportementales.

↗: augmentation significative suite à l'administration d'ATX comparé à la condition contrôle; ↘ diminution significative suite à l'administration d'ATX comparé à la condition contrôle; =: pas d'effet significatif suite à l'administration d'ATX comparé à la condition contrôle; LOR: ligne de réponse optimale.

Quelles facettes de l'attention sont influencées par la NA ?

Rappels des résultats principaux

Dans la première étude, nous avons montré que l'ATX améliore les performances (nombre de réponses correctes) et l'orientation de l'attention visuo-spatiale en diminuant les RTs lorsque l'indice prédisait correctement la future position de la cible (indice valide) dans le contexte prédictif (runs mixtes avec 80% d'indices valides). En contrepartie, les RTs sont augmentés dans le contexte non-prédictif (runs purs sans indice). Ces résultats suggèrent que l'augmentation de la transmission noradrénergique permet une amélioration de la sélection de l'information spécifiquement lorsque le contexte est très prédictif (80% des indices prédisent correctement la future position de la cible). Dans la deuxième étude, nous avons montré que l'ATX augmente la durée des fixations et modifie l'orientation visuo-spatiale de l'attention, mesurée grâce aux mouvements des yeux, en modulant la quantité de saillance fixée en fonction du contenu de l'image à explorer (images intactes vs. brouillées, 'scrambled' en anglais). Ces résultats confirment donc l'impact de l'ATX sur

l'orientation visuo-spatiale de l'attention, et ce même dans un contexte d'exploration spontanée, lorsque l'orientation de l'attention n'est pas guidée par des indices visuels. Dans la tâche d'attention temporelle, nos résultats confirment les données de la littérature : l'ATX augmente le nombre de réponses correctes (go et nogo), et montrent que cette amélioration des performances est effective dans les différents contextes de notre tâche (variation du niveau d'interférence, de fréquence d'apparition de la cible et de la balance coût/bénéfice). Dans ces trois études, nous montrons donc qu'une injection d'ATX modifie le comportement dans des tâches impliquant l'orientation spatiale ou le maintien de l'attention au cours du temps.

Comme nous l'avons décrit en introduction, l'ATX inhibe la recapture de la NA et a pour effet d'augmenter la quantité de NA présente dans la fente synaptique (Bymaster et al. 2002). L'ATX augmente la transmission noradrénergique, en augmentant les effets post-synaptiques et présynaptiques de l'activation du LC dans toutes les régions cibles (corticales et sous-corticales) indépendamment du type de récepteurs ciblés. Ces 3 études comportementales nous permettent donc de valider notre hypothèse selon laquelle la NA module les différentes facettes de l'attention : l'orientation spatiale et le maintien de l'attention au cours du temps. Il est cependant important de noter, que l'effet de l'ATX et en particulier aux doses les plus élevées (1mg/kg et 1,5mg/kg), pourrait également influencer la transmission dopaminergique dans le cerveau et notamment dans le cortex préfrontal (Bymaster et al. 2002; Upadhyaya et al. 2013). On ne peut donc pas exclure une possible contribution du système dopaminergique sur les effets mis en évidence dans nos travaux et de futures études sont nécessaires afin de distinguer la spécificité de chacun de ces deux principaux neuromodulateurs sur les processus attentionnels.

L'ATX améliore la sélection de l'information dans l'espace et dans le temps

La tâche d'attention spatiale, utilisée dans la première étude, manipule l'orientation de l'attention, grâce aux indices visuels qui précèdent l'apparition de la cible, afin de mesurer les différents processus attentionnels. L'effet le plus consistant que nous avons observé (effet mis en évidence chez 6 singes sur 7) est une amélioration de l'orientation de l'attention suite à la présentation d'un indice prédisant correctement la future position de la

cible (mesurée grâce aux RTs). Ce résultat suggère que la NA est impliquée dans le processus de sélection de l'information permettant ainsi d'orienter l'attention de manière plus efficace vers la cible. Sous ATX, les animaux exécutent leur saccade plus rapidement (diminution des RTs) et plus précisément (augmentation des performances) suite à la présentation d'indices valides prédisant correctement la position de la cible dans le contexte prédictif (runs mixtes). En contrepartie, l'ATX entraîne un coût dans la détection de la cible (augmentation des RTs) dans le contexte non-prédictif (runs purs avec des essais sans indice). Par ailleurs, dans certains essais, la cible était présentée de manière simultanée avec un distracteur et les animaux devaient ignorer ce distracteur. En comparant les RTs pour les essais avec et sans distracteurs, les résultats montrent que l'ATX n'a qu'un effet mitigé (l'ATX améliore le filtrage du distracteur chez 2 animaux et le diminue chez 1 animal) lorsqu'un distracteur était présenté en même temps que la cible. Si la NA améliore la sélection de l'information pertinente, l'ATX devrait potentiellement diminuer le RT nécessaire à détecter la cible lorsque celle-ci est présentée simultanément avec un distracteur. Il est possible que l'amélioration de l'orientation spatiale de l'attention, guidée par les indices valides, diminue la nécessité de filtrage entre la cible et le distracteur. En condition ATX, l'indice permet aux animaux d'orienter de manière plus efficace leur focus attentionnel vers la future position de la cible lorsque l'indice apparaît, ce qui pourrait suggérer que le filtrage se fait en amont de l'apparition du distracteur. Les animaux ont été entraînés à réaliser cette tâche avant les manipulations pharmacologiques, et les essais bien qu'ils apparaissent de manière pseudo-aléatoires, ne changent pas d'une session à l'autre, les positions et les caractéristiques de la cible et des distracteurs (croix, carré ou rond) demeurent les mêmes, ce qui pourrait faciliter le filtrage en amont.

Dans la deuxième étude, nous avons utilisé des stimuli complexes, comme des images de visages ou de paysages, composées donc de nombreuses positions spatiales à explorer (dans une fenêtre de 10 à 15 degrés d'excentricité). L'augmentation de la durée des fixations suite à l'administration d'ATX pourrait refléter un filtrage plus important de l'information afin de traiter de manière approfondie chaque point de l'espace. Plusieurs études ont montré une augmentation de la durée des fixations lorsque le traitement de l'information visuelle est plus complexe (par exemple suite à une diminution de la luminance) (Loftus 1985; Rayner 1998, 2009; Henderson et al. 1999, 2012; Walshe and

Nuthmann 2014), suggérant ainsi un lien entre la durée des fixations et l'efficacité du traitement sensoriel (Velichkovsky et al. 2000; Glaholt and Reingold 2012). De plus, nos résultats suggèrent que l'ATX diminue la quantité de saillance observée (chez deux animaux sur quatre) ainsi que le nombre de points fixés sur l'image lors de l'exploration des images intactes (visages de singes et paysages). En effet, on observe une corrélation positive entre l'effet de l'ATX sur la quantité de saillance observée et le comportement en condition contrôle et entre l'effet de l'ATX sur la saillance observée et le nombre de fixations. Ces corrélations reflètent une diminution de la quantité de saillance observée et du nombre de fixations suite à l'administration d'ATX, lorsque le comportement en condition contrôle est peu guidé par la saillance, autrement dit lors de l'exploration d'images intactes. Ces résultats pourraient s'expliquer par une exploration moins influencée par les points plus saillants et potentiellement plus guidée par les préférences des animaux. Ainsi, ces deux premières études montrent une influence de la NA dans la sélection de l'information dans l'espace. Cette influence dépend des contingences de l'environnement.

Dans la troisième étude, les stimuli (cibles et distracteurs) étaient présentés de façon séquentielle afin de tester l'impact de la NA sur la capacité à maintenir son attention au cours du temps. Nous avons mis en évidence une amélioration de la capacité à sélectionner la cible parmi les distracteurs suite à l'administration d'ATX par rapport à la condition contrôle. Suite à l'administration d'ATX, on observe une augmentation du nombre de go correct (détection correcte de la cible) et/ou de nogo correct (inhibition correcte de la réponse à la présentation d'un distracteur) aboutissant à une augmentation de l'index de sensibilité (capacité à discriminer une cible parmi des distracteurs) chez 3 animaux sur quatre. De plus, cette amélioration des performances en condition ATX est associée à un ralentissement et à une diminution de la variabilité des RTs, suggérant un état attentionnel plus stable au cours du temps permettant ainsi de répondre aux stimuli présentés avec une fréquence de 1Hz. Ces résultats pourraient refléter une amélioration de l'attention soutenue, c'est-à-dire le maintien de la sélection de l'information au cours du temps et/ou de la mémoire de travail, c'est-à-dire le maintien et la manipulation de l'information en mémoire. La mémoire de travail et l'attention soutenue sont étroitement liées et il est difficile de les dissocier (Unsworth and Robison 2016b; Awh and Jonides 2001; Awh et al. 2006). Néanmoins, nous avons observé que dans un contexte où les processus de mémoire

de travail sont minimisés, c'est-à-dire en absence de distracteurs ('interference contrast'), les performances des animaux sont également améliorées dans la condition ATX par rapport à la condition contrôle.

A travers nos travaux, nous avons également mis en évidence une importante variabilité interindividuelle dans l'effet dose-réponse de l'ATX. Nous avons observé que la dose efficace d'ATX varie entre les animaux et en fonction des tâches à effectuer. Pour certains animaux une faible dose d'ATX induisait une amélioration des performances alors que pour d'autres de plus fortes doses d'ATX étaient nécessaires pour induire un effet. L'un de nos animaux a même montré des difficultés à maintenir son regard sur la cible lors de l'administration de fortes doses d'ATX (singe CE, 1mg/kg). De telles variabilités interindividuelles, suite à l'administration d'ATX, ont déjà été décrites dans la littérature. Ces différences pourraient être le reflet d'un polymorphisme génétique, en particulier au niveau des gènes des NATs (Kim et al. 2006; Greene et al. 2009b; Hart, de Wit, et al. 2012; Whelan et al. 2012) ou de la variabilité des propriétés neuronales et synaptiques en réponse aux neuromodulateurs (Hamood and Marder 2014).

En conclusion, à travers ces trois études, nous avons mis en évidence des performances améliorées après une injection d'ATX par rapport à la condition contrôle. Les études 1 et 3 montrent une amélioration de la sélection de la cible parmi des distracteurs (dans l'espace et le temps) qui pourrait s'expliquer par un filtrage sensoriel (processus bottom-up) et/ou un contrôle attentionnel guidé par les contingences de la tâche (processus top-down) plus performants.

L'effet de l'ATX dépend du contexte

Les résultats de nos trois études semblent montrer une influence de l'ATX qui dépend du contexte dans lequel les animaux sont testés. L'ATX facilite l'orientation visuo-spatiale de l'attention, spécifiquement pour les essais qui sont les plus importants en nombre (étude 1) ; module l'orientation exogène en fonction des images à explorer (étude 2) et ; adapte le biais de réponse qui dépend des contingences de la tâche et de la sensibilité des animaux (étude3).

Dans la première étude, les singes ont réalisé une tâche d'attention spatiale dans deux contextes : un contexte très prédictif avec un indice qui, dans 80% des essais, prédisait la future position de la cible (runs mixtes) et un contexte non-prédictif dans lequel un seul type d'essais sans indice leur était présenté (runs purs). Les animaux ont réalisé 3 fois plus d'essais dans les runs mixtes que dans les runs purs. Nous avons montré que pour les runs mixtes, l'ATX augmente le nombre de réponses correctes et diminue les RTs pour les essais avec un indice spatial valide. Pour les runs purs, à l'inverse, l'ATX n'améliore pas les performances et augmente les RTs. Les effets observés pourraient donc s'expliquer par le contexte que nous avons induit dans notre tâche et qui est en faveur des runs mixtes et plus précisément des essais valides. Une étude récente a montré qu'une augmentation du diamètre pupillaire est observée lors de l'apparition de l'indice valide, seulement lorsque le contexte est prédictif (Dragone et al. 2018). De plus, deux études utilisant une tâche similaire à la nôtre (avec un contexte prédictif) ont mis en évidence l'implication de la NA dans l'orientation de l'attention (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001). A l'inverse, Witte et Marrocco ont utilisé une tâche d'attention spatiale dans laquelle l'indice valide est présenté dans 57% des essais (contexte moins prédictif) et ne montrent pas d'effet de la NA sur l'orientation spatiale de l'attention (Witte and Marrocco 1997). En plus de montrer un effet de l'ATX sur l'orientation spatiale de l'attention, nos résultats mettent en lumière un coût sur les essais sans indices spatiaux dans les runs purs. Clark et ses collaborateurs ont montré que la clonidine (agoniste α_2) réduit le coût des essais invalides, mesuré comme la différence de RTs entre les essais avec indice spatial invalide et avec indice neutre (Clark et al. 1989), montrant ainsi que la NA est capable d'impacter le coût de l'orientation/réorientation dans certains types d'essais.

Dans la deuxième étude, différents types d'images étaient présentés, les singes pouvaient alors les explorer sans instruction particulière : des images intactes (paysages et visages de singes) ou des images de paysages brouillées. Nos résultats ont montré que l'effet de l'ATX sur l'orientation de l'attention guidée par l'image (quantité de saillance observée) dépend du comportement des animaux en condition contrôle (corrélation position entre le " Δ saliency" et la quantité de saillance observée en condition contrôle). Plus précisément, l'ATX tend à renforcer le comportement des animaux, observé en condition contrôle en augmentant la quantité de saillance observée pour les images sans sens

(paysages brouillés, chez 3 animaux sur 4) et à l'inverse en diminuant la saillance observée pour les images avec du sens (images intactes, chez 2 animaux sur 4). Les résultats de cette étude suggèrent donc que l'effet de l'ATX sur l'orientation exogène de l'attention lors de l'exploration spontanée dépend de l'image à explorer, autrement dit du contexte.

Dans la troisième étude, les singes devaient détecter l'apparition d'une cible, présentée de manière séquentielle parmi des distracteurs. Les singes ont réalisé cette tâche dans 4 contextes différents, dans lesquels nous avons fait varier le niveau d'inhibition de réponse (30% ou 70% de cible), le niveau d'interférence (avec ou sans distracteurs) et la balance coût/bénéfice (récompense pour tous les types d'essais corrects, go et nogo, ou seulement pour les réponses rares). Nous avons montré que l'ATX modifie la relation qu'il existe entre la sensibilité à détecter les cibles parmi les distracteurs et le biais de réponse, aboutissant à une diminution de la distance à la LOR (ligne optimale de réponse). A l'exception d'un singe qui montre une interaction entre les contextes et l'effet de l'ATX (pas de diminution de la distance à la LOR lorsque que la fréquence d'apparition de la cible est de 70%, 'target frequency contrast'), cette diminution de la distance à la LOR est retrouvée dans tous les contextes de la tâche. Il est possible que le pouvoir statistique soit trop faible pour révéler une différence d'effet entre les contextes testés dans notre étude. Une autre possibilité est que la NA améliore les performances dans tous les contextes en adaptant le comportement aux contingences de la tâche. La LOR représente la relation optimale (permettant de maximiser les bénéfices) entre le biais de réponse et la sensibilité en fonction des contingences de la tâche (fréquence de la cible, niveau d'interférence, balance coût/bénéfice), autrement dit pour chaque contexte, on estime le biais de réponse optimal en fonction de la sensibilité. Une diminution de la distance à la LOR suggère donc un ajustement du comportement, en modulant le biais de réponse et la sensibilité, de façon adaptée au contexte de la tâche.

Nos résultats peuvent être mis en lien avec les nombreuses études et modèles théoriques proposant l'implication de la NA dans la flexibilité comportementale, c'est-à-dire l'adaptation et la réorientation du comportement pour faire face aux changements de l'environnement ([Aston-Jones and Cohen 2005b](#); [Bouret and Sara 2005](#); [Yu and Dayan 2005](#)). Aston-Jones et ses collaborateurs ont par exemple proposé que la NA permet la transition entre l'exploitation des sources connues de récompense et l'exploration de

l'environnement à la recherche d'opportunités de plus grande valeur ou plus stables. Cette transition serait induite par un changement d'utilité c'est-à-dire lorsque les bénéfices nets obtenus diminuent ([Aston-Jones and Cohen 2005b](#)). La NA permettrait d'adapter le comportement en fonction des changements se produisant dans l'environnement. Cependant ces théories découlent d'études majoritairement réalisées dans un contexte d'exploration, c'est-à-dire lors d'un changement de règle, ou d'environnement à explorer ([Lapiz and Morilak 2006b](#); [McGaughy et al. 2008](#); [Newman, Darling, and McGaughy 2008](#); [Seu et al. 2009](#); [Cain et al. 2011b](#); [Bradshaw, Agster, Waterhouse, and McGaughy 2016](#)). A travers nos trois études, nous proposons également un rôle essentiel de la NA dans l'adaptation du comportement au contexte de la tâche. Dans nos différentes études, nous avons mesuré le comportement dans des environnements stables, c'est-à-dire avec des contingences de récompense apprises par l'animal et fixes tout au long des expériences. Ces conditions s'apparentent à des contextes d'exploitation de source de récompense connue. Nos résultats mettent donc en évidence le rôle de la NA dans l'adaptation fine des comportements d'exploitation en fonction du contexte. De plus, dans la seconde étude l'orientation de l'attention est modifiée différemment en fonction du contenu de l'image, alors que la récompense obtenue à la fin de chaque essai est fixe et ne dépend pas du comportement de l'animal. Ainsi la NA permettrait une adaptation fine du comportement en fonction du contexte, et ce même dans un environnement stable et sans qu'il n'y ait de diminution (ou augmentation) de l'utilité.

Noradrénaline et attention, effort ou motivation ?

Comme décrit dans l'introduction, il a été proposé que la NA permettrait de mobiliser les ressources (physiques ou cognitives) nécessaires pour faire face à des situations complexes. Il a par exemple été montré que l'activité des neurones du LC est plus importante lors de la réponse à des essais sans récompense comparé à des essais avec récompense, autrement dit lorsque la situation requiert plus d'effort ou de motivation ([Bouret et al. 2012](#)). Dans la même ligne d'idée, la clonidine (agoniste α_2) diminue la production de force lors de la réponse comportementale, suggérant un rôle de la NA dans la mobilisation des ressources physiques ([Jahn et al. 2018](#)). L'activité du LC est corrélée avec la production de force lors de la réponse comportementale (appui sur un levier) ([Varazzani et al. 2015](#)). Ce rôle de la

NA dans l'effort et l'effet mis en évidence dans nos études sur les processus attentionnels ne sont pas contradictoires. En effet, une possibilité serait que l'activation du LC lors de situations complexes, autrement dit lorsqu'un effort important est nécessaire, pourrait être à l'origine des effets sur les différentes facettes de l'attention, en permettant la mobilisation des ressources attentionnelles. Il a été montré qu'une augmentation de l'activité du LC est observée lors de l'apparition d'un indice prédisant la quantité de récompense à obtenir au cours de l'essai, et cette activité est augmentée en fonction du niveau de récompense. Ces résultats suggèrent que l'activation du LC au moment de l'indice est plus importante lorsque la récompense à obtenir est élevée afin de faciliter la mobilisation des ressources sensoriels et attentionnels nécessaires au contexte (Bouret and Richmond 2015).

Il est possible que les effets dépendants du contexte que nous avons mis en évidence s'expliquent par un niveau de ressources nécessaires différent en fonction du contexte. Par exemple, dans la première étude, il est possible que le niveau d'effort soit supérieur dans le contexte prédictif étant donné qu'il nécessite de filtrer plus d'informations (indices et distracteurs) comparé au contexte non-prédictif, ce qui expliquerait que la facilitation observée est spécifique au contexte prédictif. Cependant, nos tâches n'étant pas destinées à distinguer l'effort des processus attentionnels, nous ne pouvons pas conclure sur le rôle de la NA dans l'effort. De futures études sont nécessaires afin de déterminer si un changement d'effort, codé par l'activité du LC, entraîne une adaptation des processus attentionnels.

Les résultats de la deuxième étude nous permettent de suggérer que même si le niveau d'effort est impliqué dans l'impact de la NA sur les processus attentionnels, celui-ci n'est pas indispensable. En effet, dans la tâche d'exploration spontanée, nous avons mis en évidence un impact de la NA alors que l'animal n'avait aucune tâche à effectuer pour obtenir une récompense, le niveau d'effort est donc stable dans la tâche. De la même façon, l'étude que nous avons réalisée en IRMf chez le singe montre un impact de l'ATX sur les réseaux cérébraux alors même que les animaux sont au repos (chapitre 7 – étude 4).

Par quels mécanismes la NA modifie les différentes facettes de l'attention ?

Rappels des résultats

Afin de déterminer les processus modifiés par l'ATX dans nos différentes tâches comportementales, nous avons utilisé des modèles mathématiques permettant d'analyser plus en détail les données comportementales (études 1 et 3) ou les caractéristiques des stimuli (étude 2). Le modèle LATER (étude 1) et la SDT (théorie de détection du signal) (étude 2) nous permettent de distinguer un aspect principalement sensoriel d'un aspect de plus haut niveau dans la réponse comportementale, faisant respectivement référence à des traitements bottom-up ou top-down. Le modèle LATER permet de mesurer le taux d'accumulation de l'information sensorielle et le seuil de prise de décision. Il a été montré que le taux d'accumulation est modulé par des changements sensoriels (par exemple : la luminance ou le contraste des stimuli, permettant de moduler le niveau d'interférence entre la cible et les distracteurs) contrairement au seuil de décision qui est modulé par des changements de contexte (par exemple : le niveau d'urgence) (Reddi and Carpenter 2000; Noorani and Carpenter 2016). Nous avons montré dans la première étude, que l'ATX diminue les RTs pour les essais valides, en diminuant le taux d'accumulation de l'information sensorielle nécessaire à la réponse. Et à l'inverse, l'augmentation des RTs observée suite à l'administration d'ATX dans les runs purs est due à une augmentation du taux d'accumulation de l'information sensorielle. Dans l'étude 3, le recours à un modèle intégrant la SDT et la ligne optimale de réponse (LOR) (Lynn and Barrett 2014; Lynn et al. 2015) nous a permis de calculer d'une part la sensibilité à détecter les cibles parmi les distracteurs et le biais de réponse, qui correspond à la stratégie adoptée par le sujet, et d'autre part d'élucider la relation qu'il existe entre ces deux paramètres. Comme nous l'avons décrit précédemment, la LOR correspond au biais de réponse optimal, permettant de maximiser les bénéfices, en fonction de la sensibilité du sujet et des contingences de la tâche. Nos résultats montrent que l'ATX améliore la sensibilité et modifie la relation qu'il existe entre la sensibilité et le biais de réponse, permettant une diminution de la distance à la LOR. Nos résultats montrent également une augmentation des RTs, associée à une diminution de leur variabilité en condition ATX, comparé à la condition contrôle. Dans l'étude 2, la stratégie a été différente compte tenu de la nature de la tâche employée : les

animaux exploraient spontanément des images sans instruction particulière et obtenaient une récompense à la fin de chaque essai quel que soit de la direction de leurs mouvements oculaires. Nous avons donc utilisé un modèle mathématique permettant cette fois-ci de décrire les caractéristiques physiques des stimuli (couleur, intensité et orientation) afin de comprendre leur impact sur l'orientation de l'attention. Calculer les cartes de saillance correspondant aux différentes images dans la deuxième étude nous a permis de déterminer la quantité de saillance observée par les animaux lors de l'exploration spontanée. En d'autres termes, cette méthode nous a permis d'estimer le poids des caractéristiques physiques de l'image dans l'orientation visuo-spatiale de l'attention. Nous avons montré que l'ATX module la quantité de saillance observée en fonction de l'image à explorer. Ainsi ces trois études mettent en évidence un impact de la NA à la fois sur le traitement de l'information sensorielle (modulation du taux d'accumulation, de la sensibilité et de la saillance observée) mais également dans des processus de plus haut niveau impliqués dans le contrôle de l'attention (ajustement du comportement en fonction du contexte et modulation de la relation entre le biais de réponse et la sensibilité).

Noradrénaline et modulation du traitement de l'information sensorielle

Dans ce travail de thèse, nous avons montré que l'ATX améliore les performances attentionnelles en : (1) modulant le taux d'accumulation de l'information sensorielle afin de moduler la sélection de l'information pertinente, (2) modulant le poids des caractéristiques physiques de l'environnement lors de l'orientation spatiale spontanée de l'attention et (3) améliorant la sensibilité à discriminer une cible d'un distracteur au cours du temps. La figure 18 représente les mécanismes d'action de la NA que nous proposons comme impliqués dans la modulation des processus attentionnels.

Comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre de l'introduction, l'un des processus entrant en jeu dans l'attention est la modulation du traitement de l'information sensorielle, aboutissant à une augmentation de la représentation neuronale des stimuli pertinents. Nos résultats suggèrent que la NA améliore les processus attentionnels en modulant cet aspect sensoriel de l'attention (modulation du taux d'accumulation, de la saillance observée et de la sensibilité). De nombreuses études ont montré une activation du

LC lors de l'apparition d'un stimulus saillant, suggérant un rôle du système noradrénergique dans le traitement des informations sensorielles entrantes (Vankov et al. 1995; Aston-Jones et al. 1997). De plus, comme nous l'avons décrit en introduction, les structures impliquées dans le traitement de l'information sensorielle (cortex sensoriels, thalamus et SC) reçoivent des afférences du LC (Amaral and Sinnamon 1977; Gatter and Powell 1977; Edwards et al. 1979). Au niveau de ces structures corticales et sous corticales, la NA est capable d'augmenter le rapport signal sur bruit (SNR) (Devilbiss and Waterhouse 2000). Il a été montré que cet effet est médié principalement par l'action de la NA sur les récepteurs α_1 et β . Aston-Jones et ses collaborateurs ont proposé que cette augmentation du SNR est médiée par une modulation du gain neuronal, autrement dit la NA permettrait d'augmenter les réponses neuronales les plus fortes et de diminuer les plus faibles. L'étude que nous avons réalisée en IRMf chez le singe au repos a mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux sensori-moteurs suite à l'administration d'ATX, indiquant potentiellement une diminution de l'activité spontanée des neurones dans ces régions (chapitre 7 – étude 4). Nous avons mis en évidence cet effet de l'ATX lorsque l'animal est au repos (dans le noir sans tâche à effectuer), dans ces conditions la NA permettrait donc potentiellement de "préparer" les réseaux neuronaux à la détection 'efficace' de l'information pertinente.

Des études récentes ont mis en évidence le lien entre la modification du traitement de l'information sensorielle et les effets comportementaux de la NA (similaire à ceux observés dans nos études) dans des tâches de discrimination ou de détection. Loughnane et ses collaborateurs ont mis en évidence une diminution des RTs suite à l'administration d'ATX chez l'Homme pendant la réalisation d'une tâche nécessitant de détecter l'apparition rare d'une cible présentée de façon séquentielle parmi des distracteurs ('oddball paradigm'). Cet effet de l'ATX est couplé à l'apparition plus précoce du pic p3b du signal EEG au niveau du cortex pariétal (Loughnane et al. 2019), reflétant une accumulation plus rapide des informations sensorielles pour prendre la décision (Kelly and O'Connell 2013). Dans la même ligne d'idées, Gelbard-sagiv et ses collaborateurs ont montré une modulation de la sensibilité à discriminer les cibles suite à l'administration d'ATX ou de clonidine chez l'Homme, dans une tâche de détection ou de discrimination visuelle. Cet effet comportemental de la NA est corrélé à une modulation de la réponse évoquée au niveau des

cortex visuels de haut niveau (complexe occipital latéral), mesurée par EEG et par IRMf (Gelbard-sagiv et al. 2018). Rodenkirch et ses collaborateurs ont testé l'impact d'une microstimulation du LC sur les performances dans une tâche de discrimination tactile chez le rat, ainsi que son impact sur l'activité des neurones du thalamus (Rodenkirch et al. 2019). Dans cette tâche, les animaux devaient répondre à un signal 'go' tactile (stimulation à 8Hz des moustaches) et inhiber leur réponse lors du signal 'nogo' (stimulation à 4Hz ou 6Hz des moustaches). Les résultats de l'étude montrent qu'une activation du LC régule la dynamique des circuits intrathalamiques, aboutissant à une augmentation de la sélection et de la transmission des informations vers le cortex. Cette action est médiée par les récepteurs α , principalement au niveau du noyau postéromédian ventral du thalamus (VPM, relai de l'information provenant des moustaches) et du TRN. Ces résultats électrophysiologiques correspondent, au niveau comportemental, à une augmentation de la sensibilité à discriminer le signal 'go' du signal 'nogo'. Ces études semblent donc confirmer l'implication de la NA dans la modulation des processus attentionnelles grâce à son action sur le traitement de l'information sensorielle au niveau cortical et sous cortical.

Comme nous l'avons décrit en introduction une augmentation sélective du rythme gamma permet au sein des aires sensorielles d'amplifier la représentation neuronale des informations pertinentes. Une étude récente a mis en évidence une augmentation de la puissance du rythme gamma au niveau du PFC médian suite à la stimulation phasique du LC (Neves et al. 2018). Une augmentation de la puissance d'un rythme correspond à un plus grand nombre de neurones synchronisés dans la même bande de fréquence. De plus, la puissance du rythme gamma semble corrélée à l'intensité du stimulus et la perception de la douleur chez l'Homme (Hauck et al. 2007; Rossiter et al. 2013; Schulz et al. 2015). Ainsi, la NA permettrait d'augmenter la représentation neuronale d'une information pertinente, en augmentant la synchronisation des neurones. Par exemple, dans notre première étude, l'ATX améliore l'orientation de l'attention, potentiellement en augmentant la représentation neuronale de la position indiquée. Une étude montre que le système noradrénergique entraîne également une modulation du rythme delta au niveau du cortex somatosensoriel primaire (Safaai et al. 2015). De futures études sont nécessaires afin d'élucider l'impact de la NA sur les différents rythmes et leur corrélats comportementaux.

En conclusion, il est donc possible que dans les tâches comportementales que nous avons utilisées, l'ATX modifie le comportement en augmentant la représentation neuronale des stimuli pertinents, potentiellement en modulant le SNR et la synchronisation gamma des neurones, à la fois au niveau des aires sensorielles corticales et des relais thalamiques de l'information visuelle (figure 18 (1), (2) et (5)).

Noradrénaline et modulation du contrôle de l'attention

A travers ce travail de thèse, nous avons montré que l'ATX : (1) module l'orientation spatiale de l'attention en fonction du contexte (runs mixtes vs. purs et images intactes vs. brouillées), en ajustant le taux d'accumulation sensorielle ou l'impact de la saillance des images sur l'orientation de l'attention et (2) ajuste la relation entre la sensibilité à discriminer la cible parmi des distracteurs et le biais de réponse des animaux, afin d'améliorer le maintien de l'attention au cours du temps dans les différents contextes ('reference task', 'target frequency contrast', 'interference contrast' et 'outcome value contrast'). Ainsi, nos résultats suggèrent que la modulation des traitements sensoriels décrite dans le paragraphe précédent est biaisée par un contrôle de plus haut niveau afin de moduler le comportement de façon adaptée à l'environnement.

L'attention implique de sélectionner l'information pertinente à traiter, la pertinence dépend donc du contexte, guidée par les contraintes de la tâche à réaliser mais également des préférences ou des motivations du sujet. Ces processus correspondent à un contrôle de l'attention par des influences de type 'top-down', car des informations "de haut niveau" provenant principalement du cortex frontal, biaisent le traitement sensoriel de l'information. Les résultats de nos études suggèrent que la NA est capable de moduler ce contrôle de l'attention. Par exemple, dans la première étude, on observe une modulation du taux d'accumulation en fonction du contexte (augmentation en runs mixtes vs. diminution en runs purs), l'ATX améliorerait donc le contrôle de l'attention en fonction du contexte qui est biaisé en faveur des runs mixtes. Ainsi l'ATX permet un traitement sensoriel plus efficace de l'indice aboutissant à une amélioration de l'orientation de l'attention dans les runs mixtes et en contrepartie, lorsque l'indice est absent (runs purs), l'orientation de l'attention est détériorée.

Plusieurs études ont montré l'implication de la NA dans la flexibilité comportementale, c'est-à-dire l'adaptation et la réorientation du comportement pour faire

face aux changements de l'environnement. Bouret et Sara ont proposé que le système noradrénergique est capable de réorienter le comportement afin de s'adapter aux changements de l'environnement en induisant une réorganisation des réseaux neuronaux au niveau du cerveau entier. Ainsi dans ce modèle, l'activité du LC constituerait un signal de réinitialisation permettant de changer de comportement. L'étude d'IRMf que nous avons réalisée chez le singe au repos et d'autres travaux récents (Hermans et al. 2011; Bouret 2019; Zerbi et al. 2019) semble confirmer ce mécanisme d'action. Nous avons montré que l'ATX entraîne : (1) une modulation de la connectivité du réseau du tronc cérébral incluant le LC ; (2) une diminution de la connectivité au sein des réseaux sensori-moteurs ; (3) une diminution de la connectivité entre les réseaux associatifs et sensori-moteurs. De plus, la corrélation négative entre le LC et le réseau fronto-pariétal, observée en condition contrôle, devient positive suite à l'augmentation de la transmission noradrénergique, ce qui suggère que le LC, en lien avec le réseau fronto-pariétal, pourrait être à l'origine de cette réorganisation et permettre une modulation du comportement en fonction du contexte.

La NA, via ses vastes projections vers les régions corticales et sous-corticales, a la possibilité d'influencer l'activité neuronale au niveau des différentes structures impliquées dans le contrôle de l'attention. Cette influence pourrait s'exercer via le PFC, qui pourrait à son tour influencer le réseau fronto-pariétal et donc les processus attentionnels (Bettcher et al. 2016). Nous avons mis en évidence au travers de l'introduction le lien qu'il existe entre la NA et le PFC et son implication dans les processus attentionnels. En effet la NA augmente l'activité des neurones du PFC codant une information pertinente. Son action sur les récepteurs $\alpha 2$ améliore les performances dans des tâches de mémoire de travail, alors que son action sur les $\alpha 1$ améliore les performances dans des tâches de shift attentionnel. Ces données de la littérature suggèrent que la NA par son action sur les différents récepteurs permettrait de faciliter soit les performances dans un contexte stable soit d'améliorer l'adaptation et la réorientation du comportement lors d'un changement d'environnement (figure 18 (4)). Il a en effet été montré que l'activation des récepteurs $\alpha 1$ diminue les décharges des neurones codant pour l'information pertinente pendant une tâche de mémoire de travail, entraînant une diminution de sélectivité des décharges neuronales (codage de l'information pertinente vs. non-pertinente) (Datta et al. 2019). Cette diminution de la sélectivité serait donc bénéfique dans le cas d'un changement

d'environnement. Dans nos études, le contexte étant stable et ne nécessitant pas de réorientation, il est possible que l'ATX améliore les performances en agissant sur les récepteurs $\alpha 2$ du PFC. Cependant, il a récemment été démontré que l'amélioration des performances dans une tâche d'attention soutenue chez le rat, suite à l'administration de methylphenidate (inhibiteur des NATs et des transporteurs de la DA), nécessite l'activation des récepteurs $\alpha 2$ mais également des récepteurs $\alpha 1$ (Spencer and Berridge 2019). Ainsi la diminution de sélectivité suite à l'activation des récepteurs $\alpha 1$ ne serait pas défavorable pour le maintien de l'attention au cours du temps, potentiellement car les processus d'inhibition de réponse sont minimisés lorsqu'aucun distracteur n'est présenté dans la tâche. De futures études sont nécessaires afin de déterminer le mécanisme d'action des récepteurs $\alpha 1$ aboutissant à la fois à une amélioration de l'attention soutenue et de la flexibilité comportementale.

Comme nous l'avons décrit en introduction, le pulvinar est essentiel à la transmission d'informations cortico-corticales en régulant la transmission des informations au niveau du cortex visuel primaire et en synchronisant l'activité entre les différentes aires corticales. Ainsi, le pulvinar aurait la possibilité de biaiser les processus attentionnels à un niveau précoce et à un plus haut niveau le traitement des informations sensorielles. Plusieurs études ont montré que le LC projette sur le pulvinar, (Morrison and Foote 1986; Weller et al. 2002; Zhang et al. 2016b), cependant à notre connaissance seulement une étude a mis en évidence un impact de la NA sur l'activité du pulvinar (Coull et al. 2004). Coull et ses collaborateurs ont montré que l'administration de dexmedetomidine (agoniste $\alpha 2$) chez l'Homme détériore les performances dans une tâche de détection visuelle. L'ajout d'un bruit blanc pendant la réalisation de la tâche permet d'atténuer cette détérioration seulement en condition dexmedetomidine (pas d'effet du bruit blanc en condition contrôle). Cette amélioration des performances est corrélée à une augmentation de l'activité du pulvinar mesurée par IRMf (augmentation du signal BOLD). De plus, une étude récente a mis en évidence une corrélation entre le diamètre pupillaire (mesure indirecte de l'activité du système noradrénergique) et les interactions entre le pulvinar et le cortex pariétal postérieur, mesurées par électrophysiologie chez le furet (Stitt et al. 2018). Ces résultats suggèrent donc une action potentielle de la NA sur le pulvinar afin de moduler les processus attentionnels (figure 18 (3)).

Le SC (colliculus supérieur), qui reçoit à la fois des informations sensorielles de la rétine et des informations du cortex frontal, est impliqué dans les processus de sélection de l'information pertinente en agissant à la fois sur les traitements de l'information de bas niveau et de haut niveau, potentiellement en modulant l'activité des différents noyaux du thalamus. La NA pourrait donc agir au niveau du SC afin de moduler l'activité des noyaux du thalamus et donc le traitement de l'information sensorielle en fonction du contexte. A notre connaissance, aucune étude n'a mis en relation l'impact de la NA sur le SC dans les processus attentionnels. Cependant, des études d'électrophysiologie réalisées chez l'animal anesthésié (rat et hamster) ont mis en évidence un impact de la NA sur l'activité des neurones du SC : une diminution de l'activité spontanée et une diminution de l'activité évoquée des neurones du SC (Zhang et al. 1999; Bezudnaya and Castro-Alamancos 2014). Cette diminution de l'activité évoquée des neurones du SC dépendrait de l'état comportemental de l'animal (Cohen and Castro-Alamancos 2010). Dans ce cas, l'animal étant anesthésié, la NA permettrait d'inhiber la réponse aux stimulations, mais la NA pourrait potentiellement augmenter la réponse évoquée et donc le rapport signal sur bruit. La NA aurait donc la possibilité d'influencer les processus attentionnels en modulant l'activité du SC (figure 18 (1)).

Un autre mécanisme d'action possible de la NA serait l'influence sur la communication entre les différentes aires cérébrales impliquées dans l'attention, en particulier par l'intermédiaire des rythmes alpha, beta et thêta qui sont impliqués dans les processus 'top-down' (figure 18 (5)). Une modulation de la synchronisation pourrait ainsi créer une fenêtre temporelle permettant d'assembler les neurones en groupes synchrones capables de conduire l'information à travers les régions cibles (Fries 2005). A notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à l'influence de la NA sur ces rythmes en lien avec les processus attentionnels. Une étude récente a montré que le méthylphénidate (inhibiteur des NATs et des transporteurs de la dopamine) augmente la cohérence dans la bande de fréquence thêta et beta au niveau du LGN (premier relai de l'information visuelle du thalamus) pendant la réalisation d'une tâche de détection visuelle (Navarra et al. 2017). Plusieurs études ont également montré l'impact de la NA sur le rythme thêta au niveau de l'hippocampe et son implication dans le maintien d'information en mémoire (Miura et al. 1987; Heynen and Sainsbury 1991; Hajós et al. 2003). Ainsi, ces études suggèrent que le

système noradrénergique est capable d'influencer les différents rythmes impliqués dans le contrôle de l'attention. De plus, il a récemment été démontré que le rythme thêta est capable de moduler la puissance du rythme gamma au niveau des cortex visuels (Spyropoulos et al. 2018). Ainsi la NA, en influençant le rythme thêta, pourrait biaiser la synchronisation gamma au niveau des aires sensorielles et donc le traitement sensoriel.

Récemment, il a été proposé que la modulation du gain neuronal induit par la NA serait à l'origine de la réorganisation des réseaux, observés au niveau du cerveau entier, par l'intermédiaire d'une modulation de la cohérence gamma (Guedj et al. 2017). Via la dynamique temporelle de la puissance dans la bande de fréquence gamma, la libération de NA pourrait ajuster le gain neural, en ne favorisant les interactions qu'au sein des populations neuronales dont les enveloppes d'amplitude sont corrélées, permettant ainsi de réorganiser les ensembles neuronaux et les réseaux fonctionnels afin d'adapter la réponse comportementale.

Noradrénaline et carte de priorité

La NA semble donc impacter à la fois le traitement de l'information sensorielle, dit de 'bas niveau' et le contrôle de l'attention, dit de plus 'haut niveau', et comme nous l'avons décrit en introduction, la notion de carte de priorité intègre ces deux aspects des processus attentionnels, alors est ce que le rôle de la NA pourrait être de moduler la carte de priorité en fonction du contexte et faciliter le comportement en fonction du contexte ?

Plusieurs études ont montré que la NA permet d'adapter/de réorienter le comportement lors d'un changement d'environnement ou de contingences de la tâche. Ainsi, la NA entrainerait une modification qualitative de la carte de priorité. Par exemple lorsqu'un stimulus n'est plus associé à une récompense, autrement dit il n'est plus pertinent, la baisse d'utilité entrainerait un changement de carte de priorité dans laquelle ce stimulus n'est plus prioritaire. Dans nos différents travaux, nous avons montré que la NA permet également d'adapter finement le comportement même lorsque l'environnement est stable. Cette adaptation ne correspondrait pas à une modification qualitative de la carte de priorité mais plutôt à une modification quantitative, autrement dit une amplification de la

carte de priorité. Les contingences de la tâche étant stables, les stimuli prioritaires restent les mêmes mais sont traités plus efficacement.

Le système noradrénergique via ses projections sur les différentes structures corticales et sous-corticales impliquées dans le codage de la priorité attentionnelle des stimuli, comme nous venons de le décrire dans les paragraphes précédents serait en mesure de hiérarchiser les informations en fonction de l'environnement et d'ajuster l'orientation de l'attention. En tant que tel, le système LC-NE serait dans une position idéale pour adapter le comportement de manière appropriée et optimale à l'environnement (Aston-Jones et Cohen 2005; Navarra et Waterhouse 2019).

Perspectives

À travers ce travail de thèse, nous avons mis en évidence une amélioration des performances dans des tâches comportementales nécessitant la sélection de l'information dans l'espace ou au cours du temps suite à une augmentation de la transmission noradrénergique. Le système noradrénergique serait donc essentiel aux processus de sélection de l'information pertinente. Nous proposons, en plus du rôle de la NA dans l'adaptation du comportement à un changement d'environnement, un rôle spécifique de la NA dans l'ajustement des processus attentionnels alors même que l'environnement est stable. Pour cela la NA agirait, d'une part, sur le traitement de l'information sensorielle et d'autre part sur le contrôle de l'attention. Pour cela, nous avons mis en lumière plusieurs mécanismes d'action potentiels de la NA. Premièrement, la NA serait capable d'influencer l'excitabilité des neurones à la fois au niveau et des structures corticales (réseau fronto-pariétal, cortex sensoriels) et des structures sous-corticales (thalamus, SC). L'influence de la NA sur les structures sous-corticales a été largement moins étudiée que son influence sur les structures corticales, de futures études sont donc nécessaires afin d'élucider l'action de la NA sur ces structures, en particulier le pulvinar et le SC, et les changements comportementaux qui en découlent. De plus, l'action des différents récepteurs reste encore à élucider, par exemple au niveau du PFC, des études montrent l'implication des récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ dans l'augmentation du signal, cependant l'impact de la stimulation des récepteurs β reste inconnu. Les récepteurs β pourraient par exemple diminuer le bruit comme c'est le

cas au niveau des aires sensorielles. A l'inverse, au niveau des aires sensorielles, c'est le rôle des récepteurs $\alpha 2$ qui reste à étudier.

Deuxièmement, la NA, en modulant l'excitabilité des neurones, pourrait influencer leur activité oscillatoire et ainsi favoriser la représentation des informations pertinentes au sein d'une structure (par exemple le cortex visuel) et le transfert des informations pertinentes entre les différentes structures (par exemple par l'intermédiaire du réseau fronto-pariétal). Afin de vérifier ces hypothèses, l'électrophysiologie couplée à des modulations pharmacologiques ou l'utilisation de l'optogénétique (permettant d'activer certaines populations de neurones pendant un temps précis, par exemple les neurones du LC) serait une méthode de choix de par sa résolution temporelle fine.

Conclusion

Tout au long de ce manuscrit, nous avons montré le rôle essentiel du système noradrénergique dans les processus de sélection de l'information, que ce soit dans l'espace ou le temps. Nous proposons, en plus du rôle de la NA dans l'adaptation du comportement à un changement d'environnement, un rôle spécifique de la NA dans l'ajustement des processus attentionnels dans un environnement stable. Pour cela, la NA agirait à la fois sur le traitement de l'information sensorielle et le contrôle de l'attention. La NA pourrait amplifier la carte de priorité lors de l'exploitation de sources de récompense connues.

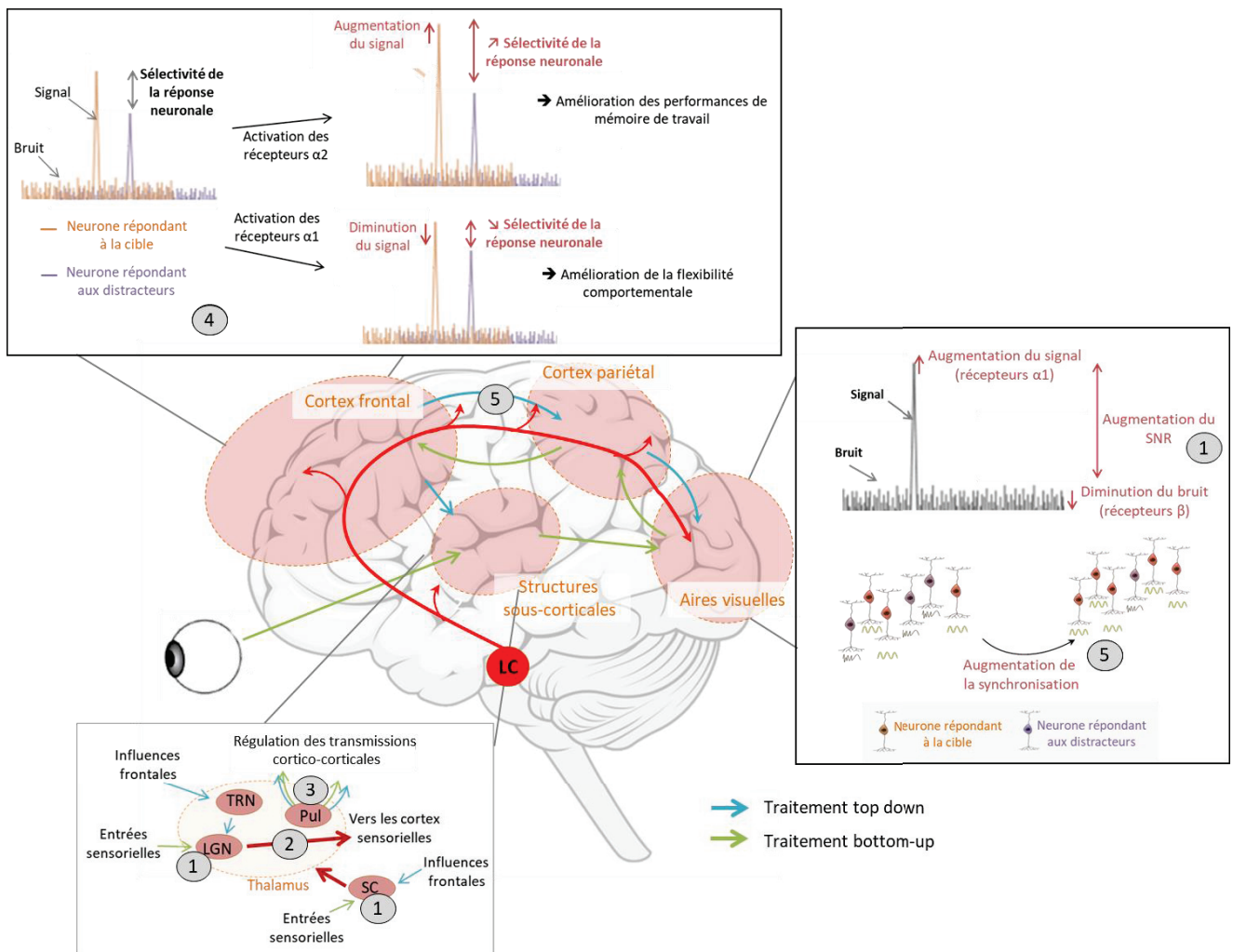


Figure 18. Mécanismes d'action proposés de la noradrénaline sur les processus attentionnels. (1) la NA augmente le rapport signal sur bruit (SNR) au niveau des aires visuelles, du LGN et du SC, en augmentant l'activité évoquée des neurones (le signal) et en diminuant leur activité spontanée (le bruit). (2) Au niveau du thalamus, la NA favorise l'envoi des informations sensorielles vers le cortex. (3) La NA module l'activité du pulvinar afin d'ajuster la régulation des transmissions entre les différentes aires corticales. (4) Au niveau du PFC, la NA, en agissant sur ces différents récepteurs, module l'excitabilité des neurones représentant les informations pertinentes, afin d'améliorer le maintien des processus de sélection de l'information (récepteurs $\alpha2$) ou de favoriser la réorientation du comportement (récepteurs $\alpha1$). (5) La NA influence les différents rythmes (alpha, beta, gamma et thêta) permettant la communication entre les différentes structures du réseau fronto-pariétal impliquées dans le contrôle de l'attention. Au sein des aires visuelles, notamment, la NA augmente la puissance du rythme gamma, augmentant ainsi la représentation neuronale des stimuli pertinents. Grâce à ces différentes actions, la NA ajusterait à la fois le traitement de l'information sensorielle et le contrôle de l'attention. Abréviations : LGN : noyau géniculé latéral, LIP : aire intrapariétale latérale, Pul : pulvinar, SC : colliculus supérieur, TRN : noyau réticulé du thalamus.

Publications annexes

1. Étude d'un autre modulateur du comportement : la présence sociale

Au cours de mon stage de master 2 (dans l'équipe Impact, sous la direction de Martine Meunier et d'Elisabetta Monfardini) puis en tant qu'ingénieure d'étude (dans l'équipe Impact, sous la direction de Martine Meunier et de Fadila Hadj-Bouziane), j'ai réalisé des études visant à comprendre **l'effet de la simple présence d'un congénère sur le comportement**. Des études en psychologie sociale ont démontré que la simple présence d'autrui peut drastiquement modifier nos performances : c'est ce que l'on appelle, en psychologie, **la Facilitation Sociale** (Allport 1924). La présence sociale peut aussi bien améliorer que détériorer les performances (Bond and Titus 1983). Déterminer les conditions dans lesquelles le contexte social est favorable ou défavorable est donc essentiel. Des auteurs ont proposé que la difficulté de la tâche est l'un des principaux modulateurs de la facilitation sociale : en présence d'un congénère, les performances seraient améliorées lorsque la tâche à réaliser est simple (ou que le sujet maîtrise cette tâche) alors que les performances seraient détériorées lorsque la tâche est complexe (ou que le sujet ne maîtrise pas la tâche à réaliser) (Bond and Titus 1983). Cet effet de facilitation sociale a été mis en évidence chez de nombreuses espèces animales, des insectes aux humains (Geen and Gange 1977; Bond and Titus 1983; Baron and Kenny 1986; Guerin and Innes 2009).

Chez les primates non humains, il existe un large consensus sur le fait que la prise alimentaire augmente en présence de congénères, par rapport à l'isolement (par exemple : Visalberghi and Frigaszy 1995; Visalberghi and Addessi 2000; Addessi and Visalberghi 2001; Ferrari et al. 2005; Galloway et al. 2005; Dindo et al. 2009). Cependant, les études portant sur les fonctions cognitives telles que l'apprentissage et l'attention font encore défaut chez le singe. À notre connaissance, une seule étude, datant des années 1960, portait sur la facilitation sociale de la cognition chez le singe. Dans cette étude, les singes ont été confrontés à une tâche cognitive simple (c'est-à-dire pousser un disque pour obtenir une

récompense) dans des contextes sociaux et d'isolement, et l'auteur a montré une augmentation du taux de réponse dans des conditions sociales (Stamm, 1961).

Nous avons donc réalisé plusieurs études pour tenter de combler cette lacune dans la littérature et mieux comprendre les mécanismes de la facilitation sociale. En effet, l'étude de la cognition sociale chez le primate non-humain est essentielle afin d'identifier les mécanismes de base de l'influence sociale (Annexe 1a, Monfardini et al. 2017).

Tout d'abord, nous avons comparé l'effet de la simple présence d'un congénère spectateur (condition d'audience) à la présence d'un congénère effectuant la même tâche (condition de coaction) chez le singe lors de la réalisation d'une tâche attentionnelle simple. Dans cette tâche, les animaux devaient détecter l'apparition d'une image à droite ou à gauche de l'écran. Les résultats montrent que ces deux conditions sociales augmentent de la même manière les performances par rapport à la condition isolée (le singe est seul dans la pièce pendant la réalisation de la tâche), en augmentant le taux de réponse par minute (Annexe 1b, Reynaud et al. 2015).

Nous avons ensuite comparé l'effet de la présence d'un congénère chez le singe et chez l'Homme, à la fois dans une tâche attentionnelle simple et dans une tâche d'apprentissage. Dans la tâche d'apprentissage, différentes paires d'objets étaient présentées sur un écran et les animaux devaient, par essai-erreur, apprendre l'objet correct parmi chaque paire (celui associé à une récompense). Nos résultats confirment l'hypothèse proposée par Bond et Titus (Bond and Titus 1983): l'effet de la présence sociale dépend de la difficulté de la tâche, chez l'Homme et le singe (Reynaud et al., en préparation).

Différents mécanismes ont été proposés afin d'expliquer l'effet de facilitation sociale : la présence sociale entraînerait soit une augmentation de la motivation ("drive theory"; Zajonc 1965) soit une augmentation de l'attention ("distraction-conflict theory"; Baron and Kenny 1986). Une étude récente a montré que la simple présence d'un congénère augmente l'activité du réseau fronto-pariétal attentionnel impliqué dans la tâche (Monfardini et al. 2015). Ces résultats suggèrent donc que la simple présence sociale serait capable d'améliorer les performances en modifiant le l'activité du réseau attentionnel et donc potentiellement les processus attentionnels.

Annexe 1a : Social modulation of cognition: Lessons from rhesus macaques relevant to education.

Monfardini E, Reynaud AJ, Prado J, Meunier M



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review article

Social modulation of cognition: Lessons from rhesus macaques relevant to education

Elisabetta Monfardini^{a,b,c,*}, Amélie J. Reynaud^{a,b}, Jérôme Prado^{b,d}, Martine Meunier^{a,b}^a INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, Lyon, F-69000, France^b University Lyon, F-69000, France^c Institut de Médecine Environnementale, Paris, France^d CNRS, UMR5304, Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, Lyon, F-69000, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 June 2016

Received in revised form

22 November 2016

Accepted 2 December 2016

Available online 5 December 2016

Keywords:

Social cognition

Social facilitation

Observational learning

Neuroeducation

Monkeys

Learning from mistakes

Peers' presence

ABSTRACT

Any animal, human or non-human, lives in a world where there are others like itself. Individuals' behaviors are thus inevitably influenced by others, and cognition is no exception. Long acknowledged in psychology, social modulations of cognition have been neglected in cognitive neuroscience. Yet, infusing this classic topic in psychology with brain science methodologies could yield valuable educational insights. In recent studies, we used a non-human primate model, the rhesus macaque, to identify social influences representing ancient biases rooted in evolution, and neuroimaging to shed light on underlying mechanisms. The behavioral and neural data garnered in humans and macaques are summarized, with a focus on two findings relevant to human education. First, peers' mistakes stand out as exceptional professors and seem to have devoted areas and neurons in the primates' brain. Second, peers' mere presence suffices to enhance performance in well-learned tasks, possibly by boosting activity in the brain network involved in the task at hand. These findings could be translated into concrete pedagogical interventions in the classroom.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction.....	46
1.1. Neuroeducation: a promising new field	46
1.2. Inescapable social influences.....	46
1.3. Relevance of the nonhuman primate model to neuroeducation	46
2. Observational learning.....	47
2.1. Observational learning in monkeys.....	47
2.2. Personal mistakes as bad advisors	48
2.3. Peers' mistakes as good professors	49
2.4. Others' mistakes selective neural bases	49
3. Social facilitation.....	50
3.1. The pervasive influence of others' mere presence.....	50
3.2. Social facilitation in monkeys.....	50
3.3. Social facilitation neural bases.....	53
4. Potential applications in the classroom	53
Ethics.....	55

* Corresponding authors at: Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, INSERM U1028, 16, av. du Doyen Lépine, 69676 Bron cedex, France.

E-mail addresses: elisabetta.monfardini@inserm.fr (E. Monfardini),

martine.meunier@inserm.fr (M. Meunier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.002>

0149-7634/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Funding source declaration	55
Conflict of interest statement	55
Author agreement/declaration	55
Permission note	55
Acknowledgements	55
References	55

1. Introduction

1.1. Neuroeducation: a promising new field

Over the past decade, there has been a tremendous interest in using findings from psychology and cognitive neuroscience to inform the practice of education. This approach, sometimes referred to as neuroeducation or educational neuroscience (Ansari et al., 2012), is grounded on the premise that knowledge about the cognitive mechanisms underlying tasks that are relevant to learning and education may lead to tangible and direct benefits in the classroom. Numeracy and literacy are the two domains that have attracted the most interest, perhaps because of the considerable progress that has been made in recent years regarding the neural circuitry underlying numerical processing and reading.

First, neuroimaging studies have shown that learning symbolic arithmetic relies on the co-option of evolutionary older neural mechanisms supporting non-symbolic quantity comparison in and around the intra-parietal sulcus (IPS) (Ansari, 2016, 2008; Dehaene and Cohen, 2007; Prado et al., 2014, 2011). This has stimulated intervention studies in which practice of non-symbolic comparison tasks has been shown to lead to improvements in symbolic arithmetic skills (Hyde et al., 2014; Park and Brannon, 2014, 2013). Arguably, such findings may have very practical implications in the classroom as they emphasize the importance of training non-symbolic numerical processing skills when children learn arithmetic.

Second, echoing research on numerical cognition, it is also increasingly believed that learning to read relies on the co-option of evolutionary older neural mechanisms sensitive to basic visual properties (e.g., line configurations) in the temporo-occipital cortex (Dehaene and Cohen, 2007), as well as brain mechanisms involved in spoken language processing in the temporal lobe (Schlaggar and McCandliss, 2007). Specifically, cognitive neuroscience research suggests that recognizing written words involves a gradient of hierarchically organized responses in the temporo-occipital cortex, with different systems responding to letters, bigrams and morphemes (Vinckier et al., 2007). Such a neural organization indicates that the brain decodes written words by breaking them down into letters and graphemes rather than by processing their global contour. This clearly supports an approach to teaching reading that would be based on grapheme-phoneme correspondences rather than whole-word recognition (Dehaene, 2009). Overall, then, there may be important educational insights to be gained from cognitive neuroscience findings.

As emphasized by several researchers, however, there is a fundamental problem with translating cognitive neuroscience findings obtained in laboratory settings to the classroom (Bruer, 1997). This is in part because cognitive neuroscience findings have overwhelmingly been collected in individuals artificially isolated from their peers. Cognitive neuroscience wrongly regards cognition as a purely individual matter where concentration and motivation suffice to reach optimal performance. It neglects the fact that, in real life, humans-like all other animals- live in a social world where conspecifics are omnipresent. This is especially the case of educational settings, where children and adolescents are in constant presence of each other and should not simply be considered a collection of

individual minds. Considering this social dimension will be critical in the future if one wants to translate any cognitive neuroscience findings into successful pedagogical interventions in the classroom.

1.2. Inescapable social influences

Whatever the species it belongs to, an individual's behavior is always embedded in a social context. Others influence behavior whether their presence is actual, imagined, or implied (Allport, 1968). Even individuals that do not live in a group are under social influence. Nocturnal prosimians typically described as 'solitary' primates actually maintain well-developed social organizations via distant cues such as vocalizations and scent-marking (Müller and Thalmann, 2000). Likewise, hikikomoris, those modern-day urban hermits who, in Japan and elsewhere, shut themselves up for months or years in their room do maintain distant social interactions, in particular virtual ones via the internet (Wong, 2009). Because others are omnipresent, their influences on individuals' behavior take on many forms. This has long been established in social psychology.

"Social comparison" refers to the fact that we perform better when paired with slightly better-off peers than alone, but are inhibited by strongly better-off peers (Huguet et al., 2009, 2001; Muller et al., 2004). "Social loafing" refers to the fact that we make less effort to achieve the common goal of a group than we would to achieve the same goal by ourselves (Huguet et al., 1999a; Jackson and Harkins, 1985). "Social learning" encompasses the different ways we gain knowledge from others: imitative learning is when we duplicate another's behavior, observational learning when we use information obtained via the observation of someone else to make a decision of our own (Bandura, 1965; Bandura et al., 1966, 2006). "Social facilitation" covers all the effects upon behavior of the mere presence of another individual, which are generally positive for well-learned responses and negative for unfamiliar responses (Belletier et al., 2015; Reynaud et al., 2015; Zajonc, 1965). To date, however, the impact of these social influences on the behavioral and brain correlates of tasks that are deemed relevant to education is unknown.

1.3. Relevance of the nonhuman primate model to neuroeducation

Research with non-human primates, especially macaque monkeys, has played a major part in neuroscience for 80 years now, since Jacobsen's, 1936 princeps study on frontal functions (Passingham, 2009). Non-human primates have been important for the basic understanding of brain function as epitomized by Hubel and Wiesel's Nobel Prize-winning studies on visual information processing (Capitanio and Emborg, 2008). They also have provided invaluable insights into the causes and ways to treat or rehabilitate human neural disorders, including adulthood amnesia (Meunier and Barbeau, 2013) and childhood psychopathologies (Machado and Bachevalier, 2003). Because of the physiological similarity and phylogenetic proximity of non-human primates to humans, one can address questions that cannot be addressed using other animal models such as rodents (Bachevalier and Meunier, 2005; Phillips et al., 2014). Rodents especially lack the granular prefrontal brain

areas that appeared with primate evolution and underlie the outstanding flexibility of primate behavior (Wise, 2008). Macaques, however, are no reputed mathematicians, nor are they known for their reading skills. So how can they contribute to the emerging field of neuroeducation?

It has long been thought that the human ability for formal math emerged from language (Chomsky, 2006). However, as mentioned earlier, recent evidence from cognitive neuroscience research indicates that it might instead be grounded in non-linguistic capacities inherited from evolution, such as a “number sense” that is intertwined with spatial intuitions (Dehaene and Brannon, 2010; Amalric and Dehaene, 2016; Ansari, 2016). The concept of “number sense” describes an evolutionarily and ontogenetically ancient system that allows for an approximate representation of number without the need to count or rely on numerical symbols (Dehaene, 2001). It underlies numerosity discrimination, that is, the ability to detect which among two dot arrays contains the more dots. Numerosity discrimination is present in macaque monkeys’ behavioral repertoire whether they live in the laboratory or in the wild (Cantlon, 2012; Cantlon et al., 2015; Cantlon and Brannon, 2007). Number sense depends on the IPS brain region in macaques (Nieder and Miller, 2004), as it does in humans (Piazza et al., 2004). Especially relevant to education is the fact that monkeys share this non-symbolic numerosity comparison skill with human infants, for whom it is a unique predictor of later arithmetic skills (Chen and Li, 2014; Gilmore et al., 2010; Halberda et al., 2008; Starr et al., 2013). Number sense in monkeys therefore provides insight into the primitive system constituting the foundation for arithmetic learning.

Much like math, reading is a recent cultural invention that is uniquely human. Yet, it has also been argued that the neural system subserving the visual recognition of words reuses an evolutionary precursor sustaining object recognition and shared by human and non-human primates (Dehaene, 2011; Dehaene and Cohen, 2007). Specifically, neuroimaging studies systematically point to the critical role of a brain region located in the left occipito-temporal sulcus in reading (Dehaene and Cohen, 2011). This region, termed the visual word form area (VWFA), appears to be consistently involved in the recognition of written characters across individuals and cultures. The posterior to anterior organization of responses from individual letters to morphemes in this region (Vinckier et al., 2007) may have been inherited from the hierarchical organization of neural detectors tuned to increasingly complex (or fragments of) objects in macaques (Booth and Rolls, 1998; Rolls, 2000). Overall, there is increasing evidence in favor of the hypothesis positing that uniquely human functions, not present at birth and honed during development (such as arithmetic and reading), actually ‘recycle’ pre-existing brain circuitry with closely related functions that are present in non-human primates (Dehaene, 2004).

Here, we propose to stretch Dehaene’s recycling hypothesis to social intelligence. Social intelligence is not itself a cultural invention like reading or math, but the human refinement of social skills is. Like reading and math, it is a human specificity not present at birth and honed during development. Like reading builds upon object recognition and arithmetic upon number sense, the refined social skills of adult humans rest upon evolutionarily primitive social skills present in human infants and non-human primates. At the behavioral level, this hypothesis implies that monkeys display evolutionary precursors of uniquely human social skills. This presumption is consistent with recent behavioral studies showing a continuum in the social skills of humans and monkeys, especially macaques. Monkeys do not recognize themselves in the mirror as we do (Anderson and Gallup, 2011) but they clearly make the difference between their reflection in the mirror and a stranger (de Waal et al., 2005; Rajala et al., 2010). Despite monkeys’ reputation as poor imitators (Visalberghi and Frigaszy, 2002), macaques are

able to copy some of others’ motor acts e.g. tongue protrusion when they are infants or hand clapping when they are adults, and they also recognize when they, in turn, are being imitated (Ferrari et al., 2006; Kumashiro et al., 2008, 2003; Paukner et al., 2009; Scalfani et al., 2014). Macaques do not have a human-like theory of mind (Martin and Santos, 2016), lacking in particular insight into others’ beliefs (Martcorena et al., 2011), but they possess some understanding about what others see (Canteloup et al., 2016; Flombaum and Santos, 2005), hear (Santos et al., 2006), attend to (Canteloup et al., 2015a, 2015b) or know (Martcorena et al., 2011). Our own studies, detailed below, concur with this growing empirical evidence. They highlight the proximity of rhesus macaque to humans regarding two major social influences on cognition: observational learning (Meunier et al., 2007; Monfardini et al., 2014, 2012, 2008) and social facilitation (Monfardini et al., 2015; Reynaud et al., 2015). Combining behavioral and neuroimaging data, these studies reveal social modulations of cognition representing ancient biases rooted in evolution, and shed light on underlying neural mechanisms.

2. Observational learning

2.1. Observational learning in monkeys

Observational learning was demonstrated very early on in rhesus monkeys. It was first described over the course of pioneering studies on animal learning conducted by Riopelle and collaborators at Emory University in the late 1950s and early 60s. Two monkeys were placed on each side of a test tray equipped with two food wells. In a first experiment, the wells were covered by two different objects and the monkeys had to find out which of the two objects was rewarded, and which was unrewarded (Darby and Riopelle, 1959). In a second experiment, the wells were covered by two identical objects and the monkeys had to find out which location (left or right) was rewarded, and which was unrewarded (Riopelle, 1960). In both tasks, on each problem, the monkeys witnessed their companion execute a single demonstration trial prior to performing their own first trial. Performance reached up to 75–80% correct responses, well above the 50% chance level to be expected on a first trial, and this, especially when the demonstrator had shown the incorrect response. Except for one study (Myers, 1970), both findings, that rhesus macaques can gain some knowledge from others, and perhaps especially from others’ mistakes, basically went unnoticed for decades, overshadowed by an enduring theoretical debate about where to place the human-animal divide when it comes to imitation and social learning (see e.g. Laland and Galef, 2005; Whiten et al., 2009).

With the 21st century, animal cognition research took a new turn akin to the evolution of children cognition research with Dehaene’s ‘recycling’ hypothesis. Namely, comparative cognition now privileges the idea that uniquely human complex cognitive capacities are built upon basic building blocks that humans possess in infancy and share with many non-human animals, including monkeys, their primate cousins (de Waal and Ferrari, 2010; Gariépy et al., 2014). This fresh impetus brought in its wake a cascade of new empirical demonstrations of observational learning in monkeys. In 2004, Brosnan and de Waal studied capuchin monkeys trained to trade with the experimenter tokens for foods, some attractive (e.g. a sugary cereal) and some less so (e.g. a piece of green pepper). These animals were able to learn which among two new tokens was associated with the most desirable food, vicariously, after having witnessed 10 exchanges of the new tokens between the experimenter and an expert peer (Brosnan and de Waal, 2004). The same year Subiaul et al. studied rhesus macaques trained to touch each set of four images presented on a touch screen in a specific order. These animals learn the order associated with novel sets of images

faster after they had witnessed the demonstration of an expert peer than when they had to learn new sequences entirely by trial and error (Subiaul et al., 2004). In 2007, Meunier et al. studied rhesus macaques trained, as in Darby and Riopelle (1959), to find for each pair of objects presented on a test tray which object was rewarded, and which object was unrewarded. These animals learn novel lists, each comprising 10 pairs of objects, faster after observation of the demonstration of a novice peer than when they had to learn new lists solely by trial-and-error (Meunier et al., 2007).

Importantly, the three above studies (Brosnan and de Waal, 2004; Meunier et al., 2007; Subiaul et al., 2004) all convincingly ruled out explanations other than social transmission of knowledge. The observed performance improvements were not due to social facilitation, i.e. to the performance enhancement produced by the mere presence of a conspecific. For example, in Meunier et al.'s study the animal's companion was always present so social facilitation equally occurred for the lists learned after observation and the lists learned solely by trial and error. Nor could the observed benefits be attributed to stimulus enhancement i.e. the attention-drawing interaction of a demonstrator with a particular object. For example, in Brosnan and de Waal's study, a control condition where the experimenter simply presented the novel tokens side by side with their associated food failed to improve animals' performance. Subiaul et al. subsequently completed the demonstration of the proximity of monkeys' social learning to humans' by testing two-year-old children in the same ordinal task as that used in rhesus macaques. They showed that toddlers and macaques behave in a remarkably similar way, both of them learning the position of two of the four pictures by observation (Subiaul et al., 2007).

The above studies established that monkeys are able to monitor other monkeys' choices and their outcome and to use this knowledge to guide their own decisions. Genovesio et al. later established that macaques can also cooperate with and learn from human experimenters. Macaques learn object–reward associations or the food value of tokens faster after having witnessed the demonstration of an expert human model (Bevacqua et al., 2013; Falcone et al., 2012b). They also learn to take turns with a human in a continuous visual discrimination task, integrating the human's response to guide their next decision (Falcone et al., 2012a). Monfardini et al. identified the mediator of such cross-specific human-to-monkey transmission of knowledge: similarity. Monkeys learn from humans who behave as a monkey would, i.e. who perform a task and consume earned food rewards. They fail to learn from humans who point to the correct response leaving the reward untouched, an irrational behavior from a macaque's perspective (Meunier et al., 2007; Monfardini et al., 2014). Together, these findings opened the way to monkey studies using controlled demonstrations by human demonstrators (Isbaine et al., 2015) to explore the neural properties underpinning the monitoring of others' choices (Falcone et al., 2015). They also demonstrated that similarity between the actor and demonstrator is as critical to monkeys' social learning as it is known to be to humans' social learning. Humans can learn from many agents other than their conspecifics. They can learn from a robot or a puppet, for example, provided they perceive the robot's or puppet's behavior as resembling their own (Meltzoff, 2007). Accordingly, the brain's ventral prefrontal areas take into account the individual's subjective feeling of closeness to the other when it processes others' rewards (Azzi et al., 2012; Mobbs et al., 2009).

Taken together, recent monkey behavioral studies amply confirm Riopelle et al.' early demonstration that rhesus macaques can gain some knowledge from others (Darby and Riopelle, 1959; Riopelle, 1960). But what about these authors' second suggestion, namely, that monkeys learn especially well from peers' mistakes? The same phenomenon was later described in birds (Templeton, 1998), but stirred little interest in human psychology. Rather, social

psychology focused on our peculiar difficulty to learn from our own mistakes.

2.2. Personal mistakes as bad advisors

Our life is an endless stream of choices: we have to decide what to drink for breakfast, which way to get to work, what meal to eat at the restaurant, which car to buy, whom to vote for, whom to marry, etc. Intuitively, we believe that the choices we make are guided by our personal preferences and that these preferences are stable. We drink coffee at breakfast because we prefer coffee over tea. What is much less intuitive is that the reverse also happens. Unbeknownst to us, our choices shape our preferences (Ariely and Norton, 2008). This is known since Brehm's, 1956 pioneering study on free choice (Alós-Ferrer and Shi, 2015). It occurs when we have to choose between two meals, two cars or two partners that we equally value. In such case, making a choice triggers an unconscious revaluation of our preferences. It adds value to the meal, car, or partner we chose, while reducing the value of the meal, car, or partner we rejected.

The change is mediated in the brain by a post-choice modification of the neural representation of the preference with an increase of caudate nucleus activation for the selected option, and a decrease of caudate nucleus activation for the rejected option (Izuma et al., 2010; Izuma and Murayama, 2013; Sharot et al., 2009). We chose, or think so, therefore we like, even in the extreme case of choice blindness studies, where experimenters covertly swap items (e.g. pictures of faces or varieties of jams) after subjects' choice. There the subjects, led to believe they have chosen the face or the jam that they actually rejected, change their preferences to the extent that they come to prefer the previously rejected alternative (Hall et al., 2010; Johansson et al., 2005; Sauerland et al., 2016).

Choice-induced preference change is not specific to human adults, it also exists in children and monkeys, including rhesus macaques (Egan et al., 2010, 2007; West et al., 2010), a fact suggesting ancient evolutionary and ontogenetic origins. Importantly, it does not occur when humans or monkeys observe someone else's choice, it solely occurs when they make the choice themselves, or believe they did (Egan et al., 2010; Luo and Yu, 2016; Sharot et al., 2010, 2012). As the fox in La Fontaine's fable *The fox and the grapes*. Unable to reach mouthwatering grapes, the fox is forced to give up; as soon as he reaches this decision, he modifies his preferences, suddenly finding the grapes sour and unworthy of him.

*A fox, almost with hunger dying,
Some grapes on a trellis spying,
To all appearance ripe, clad in
Their tempting russet skin,
Most gladly would have eat them;
But since he could not get them,
So far above his reach the vine
"They're sour," he said; "such grapes as these,
The dogs may eat them if they please!"
Did he not better than to whine?*

<http://www.musee-jean-de-la-fontaine.fr>.

Had the grapes been sour and the starving fox able to reach them, the opposite might have happened; the fox may have suddenly found them delicious. Why did evolution select this mechanism? What makes it adaptive? Psychology has proposed the cognitive dissonance theory that posits that humans strive for internal consistency and avoid psychologically uncomfortable internal conflicts (Festinger et al., 1956; Festinger, 1957). Comparative psychology suggests a more automatic and unconscious process shared by humans and animals alike (Egan et al., 2007; West et al., 2010). Rules of thumb, or heuristics, are adaptive short-cuts that are effective in a majority of cases, though prone to error in a few others. The I-chose-therefore-I-like rule of thumb effectively deals with

the many menial choices we have to make in daily life between equally valuable items for which we have no a priori preference. If our preferences were not automatically updated after each choice to revalue the selected item and devalue the rejected item, we, and all other animals, would have to make the same choice again, and again, and again, each time we encounter the same equally valued items. Choice-induced preference change effectively alleviates humans' and animals' burden by automatically enforcing a hierarchy among our values based on our past choices.

All rules of thumb or heuristics have a flip side. The drawback of choice-induced preference change is that it sometimes interferes with individuals' ability to correct their mistakes. We go on making ruinous repairs to an old car, or keep investing in an unprofitable business, or stay stuck in an unfulfilling relationship. Blame it in part on the preference we have developed for this car, business, or partner that we have chosen. This decision bias was dubbed by Richard Dawkins, ethologist at the University of Oxford, "the Concorde fallacy", in reference to the British and French governments' decision to keep investing money in the supersonic aircraft despite its lack of viability as a commercial airliner (Dawkins and Brockmann, 1980). This is where living in society becomes an advantage. It provides the opportunity to witness others' choices and their outcomes, and learn from them without being blindsided by the preference generated by our personal choices. To this date, no other nation, but France and England, have durably invested in a supersonic airliner. Nations, like people, seem to learn especially well from others' mistakes.

2.3. Peers' mistakes as good professors

It is easier to spot the speck in someone else's eye than to notice the log in our own, goes the saying. In 2012, Monfardini et al. demonstrated that this 'mistake inequity' bias is shared by humans and monkeys alike. Six rhesus macaques and fourteen humans, trained or instructed to find out which among two objects or pictures conceals a reward (a M&M candy or a 0.2€ coin), saw the same list of 8–9 pairs of items two consecutive times. The study measured how much subjects learn from a single exposure to a pair by measuring the percentage of correct responses on the second presentation of the list. Task difficulty was successfully equated across species insofar as monkeys and humans displayed indistinguishable scores (68–70% correct) when they found the correct item on the first trial. Fig. 1 summarizes the findings for the pairs whose first trial was a mistake.

When the 2nd trial followed a personal mistake, monkeys and humans were similarly biased toward following their choice-induced preference for the unrewarded object, ignoring in the process the negative outcome of their initial choice. The only difference was the strength of the bias, humans performed at chance level after they made a mistake on the 1st trial, while monkeys actually performed *below* chance level. The probability to repeat one's own error, already amounting to 1/2 in humans, reached 2/3 in monkeys, a difference likely due to the greater refinement, in humans, of the brain frontal areas monitoring errors (Amiez et al., 2012; Quilodran et al., 2008).

Mistakes, unlike successes, require inferring the correct response from the incorrect one. Could this additional inference process explain monkeys' and humans' tendency to repeat their mistake? No, because monkeys and humans readily made the inference when it came to peers' mistake. There, both species displayed scores well above chance level. The only difference was again the strength of the bias. When the 2nd trial followed a peer's mistake, monkeys performed at a level equivalent to their top individual performance, while humans actually performed *above* their top individual performance. In humans, seeing another loose has been shown to increase the pleasure of winning, and to boost activity in

the brain reward system (Steinbeis and Singer, 2013; Takahashi et al., 2009). This social emotion consisting in taking delight in others' misfortunes is called gloating (Bault et al., 2008) and has heretofore been demonstrated only in humans. It may contribute to humans' outstanding ability to learn from other mistakes.

Cognitive and social biases are predictable deviations of decisions from rationality that operate unbeknownst to subjects and irrespective of their level of intelligence (Hsee and Hastie, 2006; Kahneman et al., 1974; Sharot et al., 2011). Biases are to cognition what optical illusions are to visual perception: the side effects of otherwise effective heuristics useful in helping us deal with the world's complexity and ambiguity. As mentioned earlier, the I-chose-therefore-I-like heuristic helps deal with the many instances where individuals must choose between equally valued and valuable items. It represents a real hassle in the daily life of humans who must choose between drinks, jams, laundry detergents, dishwashers, TV sets, internet providers, to cite but a few. The 'mistake inequity' bias is the price to pay for this help. It seems a reasonable price given that the bias mainly results in non-life-threatening mistakes. It spares the choices we know to be of great importance (Hall et al., 2010) as well as our ability to learn from actual punishment (Penney and Lupton, 1961).

Many of the human cognitive and social biases have been shown to exist also in monkeys. They include the endowment effect, framing effect, intergroup bias, and loss aversion (Brosnan et al., 2007; Lakshminarayanan and Santos, 2012; Lakshminarayanan et al., 2008; Mahajan et al., 2011; Santos and Lakshminarayanan, 2008; West et al., 2010). The 'mistake inequity' bias and the 'I-chose-therefore-I-like' heuristic described here complete these findings, providing further proof of the evolutionary roots of human decision biases and heuristics (Haselton and Nettle, 2006).

2.4. Others' mistakes selective neural bases

At the neuron and neuronal population levels, there is massive evidence that observed and executed actions share the same neural code (mirror neurons, e.g. Bonini and Ferrari, 2011), as do vicarious and experienced errors and feedbacks (error/feedback-related negativity, e.g. Shane et al., 2008; van Schie et al., 2004; Yu and Zhou, 2006). At the whole brain level, it has likewise been established that the same medial frontal cortex areas process errors committed by oneself and errors committed by others (Behrens et al., 2008; de Bruijn et al., 2009; Shane et al., 2008).

However, given the 'mistake inequity' bias described above, the brain must treat personal and social actions and errors somewhat differently. Accordingly, a few recent studies showed that, despite the undeniable overlap evoked above, the neural underpinnings of individual and others' actions are dissociable. Falcone et al. and Yoshida et al. used single-unit recordings in macaque monkeys to investigate the role of the frontal cortex in coding the actions and goals of other agents (Falcone et al., 2015; Yoshida et al., 2011). In both cases, animals were engaged in paradigms where they had to monitor the responses of either a human or another monkey to complete the task. Group of neurons selectively encoding observed actions and goals were found in both the medial (Yoshida et al., 2011) and the lateral (Falcone et al., 2015) frontal cortex, suggesting that some populations of neurons code the other-self distinction by selectively encoding information obtained from others. In the lateral prefrontal cortex, Falcone et al. (Falcone et al., 2015) found in addition a population of neurons specifically encoding the predicted choice of another individual. In the medial prefrontal cortex, Yoshida et al. (Yoshida et al., 2012) found neurons selectively monitoring others' mistakes. Activation selective for others' errors have similarly been reported in humans at the whole brain level (Jääskeläinen et al., 2016).

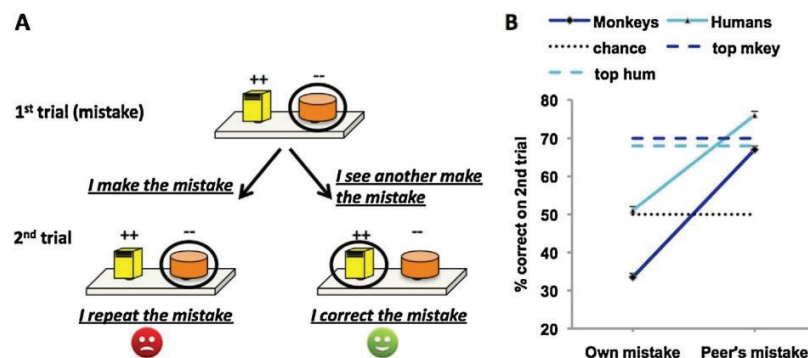


Fig. 1. Observational vs. individual learning from mistakes in humans and rhesus monkeys learning lists of pairs of objects or pictures (Monfardini et al., 2012, 2014). (A) For each pair, the subject must find out which among the two objects or pictures is rewarded (++) and which object is unrewarded (–). Theoretically, a single trial should suffice to solve the task as there are only two possible options for each pair, and executed and observed first trials should yield the same learning as they convey the very same information. As summarized here, humans and monkeys do not follow these rational predictions. The same mistake, here, selecting (black circle) the unrewarded brown cylinder, will yield different tendencies on the 2nd trial. If subjects make the mistake themselves on the 1st trial, they tend to repeat it on the 2nd trial, whereas if subjects observe the mistake of a familiar peer, they tend to correct it. (B) This ‘mistake inequity’ is obvious when one considers the percentage of correct responses on the 2nd trial. The same monkeys (dark blue) and humans (light blue) who perform at or below the 50% chance level (black dotted line) after their own mistake, perform well above chance after observing another’s mistake. There, monkeys perform at a level equivalent to their top performance level when alone – seen as after a personal success on trial 1 – (dashed dark blue line), and humans at a level above their top individual performance (dashed light blue line). Within-species paired *t*-tests for Own vs. Peer’s mistake: both *t*’s > 5.7, both *p*’s < 0.001. Note that monkeys’ Own mistake score is significantly below chance (one sample *t*-test, *t*₅ = 4.5, *p* = 0.007), while humans’ Peer’s mistake score is significantly above their top performance when alone recorded after a personal success (one sample *t*-test, *t*₁₃ = 2.9, *p* = 0.01). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

The above studies show that the brain possesses neural properties and circuits devoted to monitoring others’ actions and others’ mistakes. But, how does the brain actually learn from others’ choices and their outcomes? Monfardini et al. (Monfardini et al., 2013) addressed this question using fMRI to compare the brain networks sustaining individual vs. social learning. Subjects were scanned while learning arbitrary associations either by trial-and-error or by observation of an actor. Overall, a brain network of learning-related areas was recruited during both individual and social learning conditions. This shared network also overlapped with the mirror neuron system as identified by a localizer action execution-observation task. More important here, the results (Fig. 2) also revealed brain areas that were specifically recruited during learning from others’ mistakes. These areas were located in the posterior medial frontal cortex (pmFC), the left anterior insula and the bilateral posterior superior temporal sulcus (pSTS). Taken together, the knowledge accumulated by neuroscience studies in monkeys and humans suggests that the ‘mistake inequity’ bias, which favors learning from others’ mistakes, may mirror asymmetric neural signatures where others’ mistakes marshal two types of brain resources: those shared by self and others’ choices and outcomes, plus those specifically dedicated to others’ choices and outcomes, compared to only one type of brain resources for our own mistakes.

3. Social facilitation

3.1. The pervasive influence of others’ mere presence

Among all the forms taken by social influences, the most fundamental ones are represented by the effects upon behavior of the mere presence of another individual. An observer hovering nearby indeed suffices to alter an individual’s behavior, even if the observer is not interacting in any way with the observee. This phenomenon, considered as the oldest topic in social psychology, was called ‘social facilitation’ by Allport in 1924 (Stroebe, 2012). The name stuck although it rapidly became clear that ‘social inhibition’ exists as well. Others’ mere presence actually facilitates the emission of well-learned responses, but impairs the acquisition of new

responses (Bond and Titus, 1983; Zajonc, 1965). In a nutshell, if we are good at something, we will generally perform better in the presence of spectators. But if the task seems relatively complex to us, we will be more likely to choke in the public eye (Belletier et al., 2015; Huguet et al., 1999b).

Social facilitation occurs in presence of co-performers (coaction effect) but the presence of passive spectators (audience effect) suffices to produce the same change (Aiello and Douthitt, 2001). The effect is exacerbated when the present other represents a social threat, e.g. humans are especially inhibited by congeners expressing negative judgments (Dickerson et al., 2008) and subordinate macaques are especially inhibited by the presence of dominant conspecifics (Drea and Wallen, 1999). Social facilitation occurs, however, even with non-evaluative, non-threatening, non-interacting others (Monfardini et al., 2015). Social facilitation impacts all behaviors, whether basic such as food consumption and motor acts, or sophisticated such as cognition. We walk faster (Grindrod et al., 2006), and retrieve more well-known (verbo-verbal) associations (Fonseca and Garcia-Marques, 2013) in groups than alone. Novice golfers practice putting (Shelley-Tremblay et al., 2006) and undergraduate students learn novel (visuo-motor) associations (Belletier et al., 2015) more poorly when observed than when alone. Social facilitation is also a life-long phenomenon. Two-year-old children eat more in the presence of peers, the same remains true in hospitalized elderlies (Herman, 2015).

3.2. Social facilitation in monkeys

Social facilitation is pervasive across behaviors and ages. It is also ubiquitous across animal species. Mammals, birds, fish, and insects, all show evidence of social facilitation (Guerin, 1993). Early social psychology emphasized this ‘zoobiquity’ (Natterson-Horowitz and Bowers, 2012) and proposed unifying theories accounting for both human and animal data. A paradigmatic example is Zajonc’s 1965 proposal that spectators facilitate the emission of well-learned responses while impairing the acquisition of novel ones. Zajonc built his demonstration upon findings from humans, chickens, rats, ants, greenfinches, parakeets, and cockroaches (Zajonc, 1965),

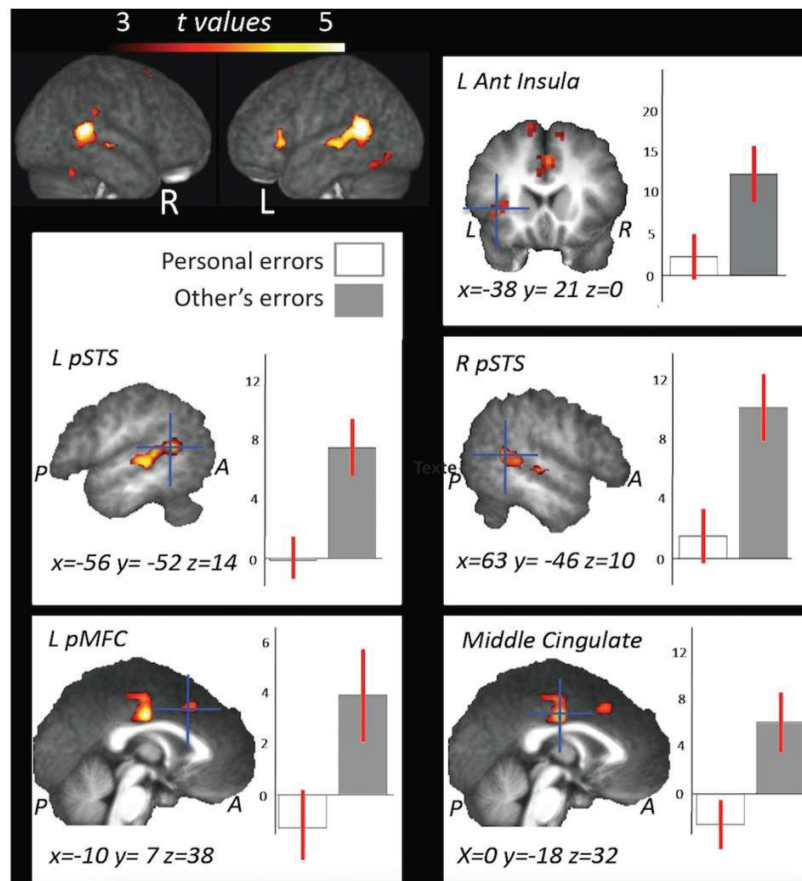


Fig. 2. Direct comparison between observed vs. personal errors during learning (Monfardini et al., 2013). Brain areas showing greater BOLD activation for processing of incorrect outcomes in learning by observation, with respect on processing of incorrect outcomes in trial-and-error learning (Top row; punc < 0.001, k = 15; all clusters also survive qFDR < 0.05). The plots of the mean value of the parameter estimates (arbitrary units) for the maxima of the activated clusters (left anterior insula, left and right pSTS, left pMFC, and middle cingulate cortex) clearly illustrate that neural circuits for personal and others' errors are dissociable in humans. Abbreviations: pSTS = posterior superior temporal sulcus, pMFC = posterior medial frontal cortex, L = left and R = right hemispheres.

believing that 'a social psychology confined to man is as parochial as a chemistry confined to gold' (Rajecki et al., 2010). By contrast, social psychology of the late 20th century tended to put forward theories relevant only to humans and to disregard evidence from social facilitation studies in animals. The evaluation apprehension theory, for example, which (wrongly) supposes that social facilitation occurs only when subjects apprehend being evaluated and fear loss of face or embarrassment (see e.g. Feinberg and Aiello, 2006; Strauss, 2002 for reviews) is of little help to interpret animal behavior. In this human-centered context, social facilitation studies in animals were dismissed based, for example, on the argument that it is difficult to arrange a true 'mere presence' condition in animals (Guerin, 1993). In the mist of the recent shift of focus in comparative psychology (de Waal and Ferrari, 2010; Gariépy et al., 2014), we initiated a research program aiming at demonstrating that monkeys can help understand social facilitation and translate this knowledge into concrete applications useful to education.

Social facilitation studies in rhesus macaques are few and far between. Four have been conducted over the last 80 years. Two of them (Ferrari et al., 2005; Harlow and Yudin, 1933) show that rhesus macaques eat more in presence of co-eaters than alone, as

do humans (Herman, 2015), or capuchin monkeys (Dindo and De Waal, 2007; Visalberghi and Addessi, 2000). The third one (Stamm, 1961) provided an early proof of concept that, as in humans, the presence of a co-performer in macaques affects cognition (where food serves as a reward for a task) in addition to eating (where food is simply available for consumption), a finding later replicated in capuchins (Dindo et al., 2009).

The fourth one was conducted by Reynaud et al. (2015). Seven rhesus macaques, trained to perform a simple cognitive task consisting in touching images to get food rewards, were tested alone vs. with a familiar companion serving as either an active co-performer (coaction effect) or a passive spectator (audience effect) (Fig. 3). The seven animals varied in age, gender, and social rank, and comprised one triad of lifetime companions, one dyad of adulthood companions, and one dyad of simple neighbors. The presence of a familiar companion improved performance in all animals. Response rate more than doubled relative to when the animals were tested alone. First, this was true in the coaction condition, replicating the earlier findings listed above. Second, the very same performance enhancement was observed in an audience condition. This provided an example of 'mere presence' effect in animals convincingly address-

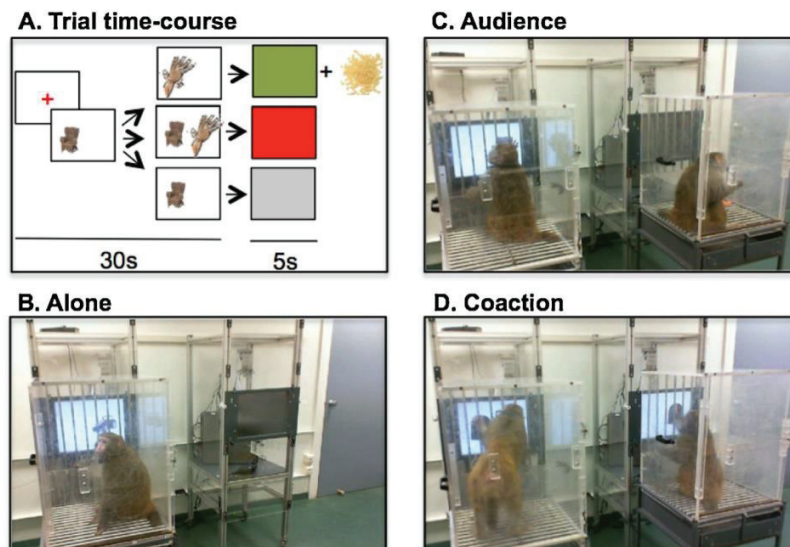


Fig. 3. (A) Trial time-course of the task used in the social facilitation studies (Monfardini et al., 2015; Reynaud et al., 2015). An image appeared on the screen. If the animal touched it within 30s, a 5 s positive feedback appeared (green screen) and a reward (dry pasta beads) was delivered. Otherwise, a 5 s negative feedback appeared (a red screen for an incorrect touch, a gray screen for a no response) and no reward was delivered. (B–D) Testing conditions. The animals were tested alone (B), in the presence of an idle companion (C) or in the presence of an active companion doing the same task (D). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

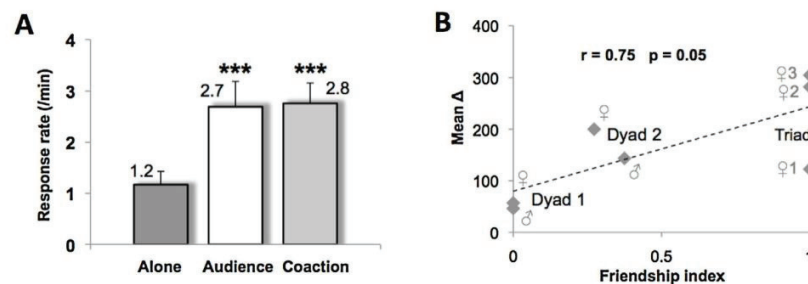


Fig. 4. Social facilitation in the 7 rhesus macaques (one triad and two dyads) included in Reynaud et al., 2015's study. The animals were trained to perform a simple cognitive task consisting in touching images to get food rewards. A. Audience and coaction. Monkeys were tested Alone (dark grey bar), vs. with a familiar companion serving as either an active co-performer (Coaction, light grey bar) or a passive spectator (Audience, white bar). Response rate more than doubled in the two social conditions relative to Alone, *** pairwise comparisons, $p < 0.002$. B. Inter-group variability. The benefit brought by social testing (y axis; mean Δ i.e. % change between social–Audience and Coaction taken together- and solitary testing) positively correlated with the groups' degree of friendship (x axis) as measured by the ratio: years of shared housing/years of age.

ing concerns about the feasibility of mere presence experiments in animals (Guerin, 1993). Indeed, the present other was neither an ally, nor a competitor, and was of no help to solve the task at hand, so social learning (whether cueing, contagion, or imitation) could not explain performance enhancement. Social facilitation occurred (in the triad) without any decrease or increase in the cortisol response to the mild stress produced by testing, so neither a stress-buffering effect of presence (Hostinar et al., 2014) nor a stress-enhancing effect of isolation (Hawkey et al., 2012) could explain the presence effect. All seven animals were facilitated in both audience and coaction conditions, irrespective of their age, gender, social rank, and degree of friendship. Across groups (two dyads and one triad), the magnitude of the benefit seemed to increase with the animals' degree of friendship (Weinstein and Capitanio, 2012) as simple neighbors showed the smallest benefit, lifetime companions the greatest benefit, while adulthood companions fell in between. Across individuals, only two animals displayed difference across

audience and coaction conditions, a subdued female was more facilitated in the unchallenging audience condition whereas an assertive male was more facilitated in the more competitive coaction condition (Fig. 4).

The social facilitation observed in macaques by Reynaud et al. (2015) fits what we know about human social facilitation in several respects. The facilitation is in line with the enhanced response rate described in simple cognitive tasks in humans (Bond and Titus, 1983). The identical effects of audience and coaction are consistent with human studies reporting equipotentiality of the two effects in the cognitive domain (e.g. Fonseca and Garcia-Marques, 2013). The moderating effect of friendship is reminiscent of similar variations reported in the human literature: e.g. co-eating strangers eat less than co-eating friends (de Castro, 1994). The moderating effect of personality traits –suggested by two of the monkeys– is in line with recent human studies emphasizing the importance of personality traits in the individual variability of social facilitation

(Uziel, 2015, 2010). Taken together, these similarities validate the idea that rhesus macaques constitute a valuable animal model of human social facilitation and that brain and behavior studies in this classical neuroscience model (Capitanio and Emborg, 2008) could help take a fresh look at one of the oldest topics in social psychology (Stroebe, 2012).

3.3. Social facilitation neural bases

Cognitive neuroscience in both humans and monkeys could be especially helpful to solve the long-standing riddle of the mechanism mediating social facilitation. This is a challenging question because it means identifying a single mechanism for both social inhibition and social facilitation. Social psychology has proposed several. As evoked earlier, some apply only to humans; they will not be discussed here (see e.g. Bond and Titus, 1983; Strauss, 2002; Uziel, 2007 for reviews). Among those holding for both humans and animals, two groups of theories stand out.

One group (anchored in behaviorism) posits that others' presence increases subjects' "drive" level (a psychological arousal with physiological markers such as cortisol; Zajonc, 1965) or simply motivates individuals to perform well (Harkins, 2006). In these motivational theories, the presence of spectators is viewed as an energizer of the most probable response, improving performance in well-learned tasks where, by definition, correct responses are dominant and deteriorating it in nonmastered tasks where errors are the most likely responses. The second group of theories (anchored in cognitivism) focus on attention rather than motivation, postulating that others' presence leads to a restriction in attention focus that is helpful (by screening out irrelevant stimuli) when the task is well-learned, but detrimental (by neglecting certain crucial stimuli) when the task is poorly learned (Baron and Kenny, 1986; Huguet et al., 1999b; Sanders and Baron, 1975). Those attentional theories rest on the counterintuitive finding that distraction, which is known to hurt performance (Pothier et al., 2014), can also improve it. Occasional distraction has been demonstrated to actually help subjects perform better during routine tasks (Cummings et al., 2013; Wierda et al., 2010). Lavie recently proposed (Lavie, 2010) that this is because tasks with low perceptual load does not use up all attention resources, thus leaving spare capacity vulnerable to interference. As a result, attention focusing actually improves under high perceptual load e.g. when distraction is added. By contrast, attention focusing deteriorates under high load on cognitive control processes e.g. tasks with high working memory demands. In this view, the presence of a social other would facilitate performance in tasks with a low perceptual load and would deteriorate performance in tasks with a high load on cognitive control.

Today, however, social facilitation research has come to an impasse because behavior alone cannot tease apart the motivation and attention (and other) hypotheses. This motivated Monfardini et al. (2015) to conduct the first neuroimaging study of social facilitation, i.e. of the performance enhancement brought by the mere presence of a peer. Three monkeys trained to touch images to get food rewards were tested alone vs. with a familiar companion. Brain activity in the two conditions was compared using [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), an imaging technique compatible with ecological social testing with actual rather than virtual conspecifics. The question addressed was whether the performance enhancement brought by the mere presence of a peer, is accompanied by enhanced brain activity in the amygdalo-striato-orbital brain network regulating motivation and reward or in the fronto-parietal brain network underlying attention.

The imaging results failed to provide evidence supporting the idea that greater motivation (i.e., valuation of the reward) mediates social facilitation. No change was detected in the major nodes

of the brain reward circuit: the amygdala, orbital cortex, and ventral striatum. By contrast, changes specific to the social condition occurred in a frontoparietal network linking the lateral prefrontal cortex, frontal eye field, ventral premotor cortex and intraparietal sulcus (Fig. 5). This frontoparietal attention network was already engaged in the task when animals were alone; the presence of a companion simply enhanced this task-driven activation, especially in the prefrontal component of the network. These findings therefore proved the neural validity of the attentional theory of social facilitation. They do not disprove, however, the neural validity of the motivational theory as the two are not mutually exclusive.

The findings leave two possibilities: either social facilitation systematically relies on the attention network whatever the task at hand (but then what about species devoid of fronto-parietal attention system?) or, alternatively, simply modulates activity in whatever brain substrate supports the task at hand (in the species under consideration whether mammal, bird, fish, or insect). There is no neuroimaging studies of social facilitation/inhibition in human adults to tease apart these two possibilities. However, neuroimaging studies in human adolescents, which are known to be especially sensitive to peers' influence (Steinberg, 2007), support the second possibility inasmuch as they depict neural changes induced by a peer's presence whose location in the brain vary across tasks. Dumontheil et al. (Dumontheil et al., 2016) showed that teenagers' impairment in high-level reasoning in the presence of an unknown peer is associated with increased activity in the cognitive network-comprising inferior frontal, parietal, occipito-temporal and premotor areas-underlying relational reasoning. Chein et al. (Chein et al., 2011) demonstrated that teenagers' increased risk-taking in the presence of a familiar peer is associated, by contrast, with increased activity in the ventral striatum and orbitofrontal cortex, two major nodes of the reward system that modulates risk taking. This pleads for a distributed neural coding of social context, where peer presence is capable of modifying task-related activity in several or perhaps all neural networks and systems. This speculation has two advantages. It reconciles the attention and motivation (and other) theories of social facilitation and it can apply to both human and non-human primates, as well as to other animal species.

4. Potential applications in the classroom

Education sciences constitute a dynamic field with a long history for providing educational methods to educators and policymakers. Cognitive sciences, including comparative psychology, which compares cognition and sociality across species, and cognitive neuroscience, which focuses on how the brain implements these functions, hold the promise of making two sort of contributions to the practice of education (Ansari et al., 2012; Hook and Farah, 2013). First, cognitive sciences may spark novel solutions to long-standing challenges in education. For example, by revealing the link between primitive number sense and mathematics (e.g. Starr et al., 2013), numeracy research has stimulated intervention studies in which practice of non-symbolic comparison tasks is used to improve symbolic arithmetic skills (Hyde et al., 2014; Park and Brannon, 2014, 2013). Second, and as importantly, cognitive sciences may help educators choose among (and/or refine) already available educational methods. For instance, by revealing that the brain decodes written words by breaking them down into letters and graphemes rather than by processing their global contour, literacy research clearly supports methods to teaching reading based on grapheme-phoneme correspondences, and invalidates methods based on whole-word recognition (Dehaene, 2009).

What contributions do we imagine for our results on observational learning and social facilitation? First, it is important to underline that biases, such as the mistake inequity bias, heuristics

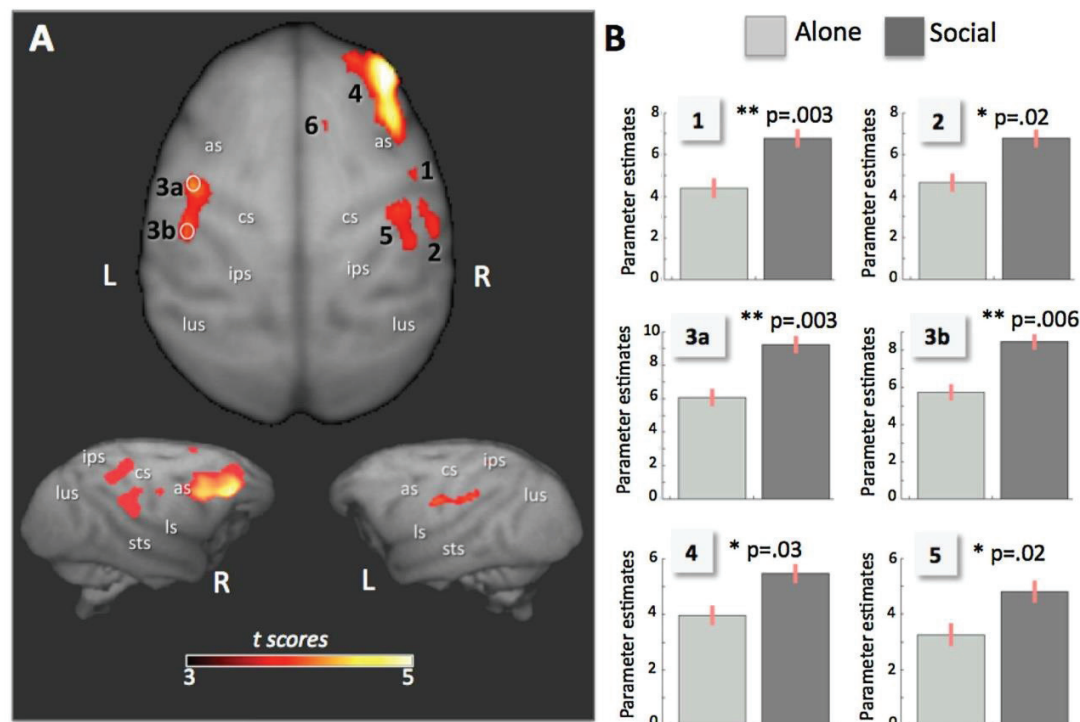


Fig. 5. Whole-brain analysis of FDG-PET data (Monfardini et al., 2015). (A) Dorsal and lateral views of the monkey brain showing the 6 task-related clusters ($t = 3.47$, $p_{unc} < 0.001$; $k = 15$). (B) Functional ROIs-based analysis of FDG-PET data reveals that all clusters but one (#6) are significantly more activated in the social than in the alone condition. In the rostral inferior parietal lobule (Area 7b or PF; #2 and 3b), the primary somatosensory area (SI; #2 and 3a), and the ventral part of the primary motor cortex (Area 4 or F1; #1 and 3a), activation is greater for the Social condition bilaterally. In the IPS and the superior parietal lobule (SPL, area 5 or PE; #5), the FEF, the lateral prefrontal cortex (IPFC, areas 45 and 46), and the ventral premotor cortex (PMv, Area F5; #4), activation is greater for the social condition only in the right hemisphere. Abbreviations: cs = central sulcus, ps = principal sulcus, as = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, sts = superior temporal sulcus, lus = lunate sulcus, L = left and R = right hemispheres.

such as the I-chose-therefore-I-like heuristic, and social influences such as social facilitation, are all phenomenon that are deeply rooted in evolution, as demonstrated by their presence in monkeys. It means that they are exceedingly difficult, and perhaps even impossible, to overcome. They operate unconsciously irrespective of the subjects' intelligence. Awareness of, and knowledge about them are no protection. Even experts in the domain such as the present authors do display them. So the first lesson is that it is useless to try and suppress them. Awareness and knowledge are useful, however, because they empower us to seek or avoid them at will. Namely, one should seek others' presence when feeling at ease with the task at hand, and actively avoid it when feeling less competent. One should take one's preferences with a grain of salt when they do not concern issues of primary importance in life and, when in doubt, take every opportunity to gain different insight by observing others' choices and their outcomes. These basic principles can be translated inside the classroom into steps taken to minimize peers' presence when new learnings are acquired, and promote correction procedures focusing on the correction of others' mistakes.

Second, our findings may provide scientific evidence in support of some aspects of existing educational practices, in France and elsewhere in the World. One example is the French pedagogical initiative called *Twictée*, which was recently invented by two French educators, Régis Forgione et Fabien Hobart. They revisited the old-fashioned dictation using the social network Twitter, hence the name *Twictée*, the contraction of Twitter and *dictée* the French word for dictation (<https://twitter.com/TwictéeOfficiel>).

The principle is to swap 140-character-dictations across classes. Two French-speaking classes somewhere around the World write a dictation, then each group of 3–4 pupils work together to produce the best dictation possible. The 7–8 dictations thus produced by each class are swapped over, so that one class corrects the dictations of the other class, again via Twitter. Teachers who have tried *Twictée* report spelling progress in their pupils (Rachedi, 2015). Of course, why this method works needs to be properly tested. The reasons are surely multiple (using Twitter is fun, making an active contribution is stimulating), but we predict that one of them is the fact that *Twictée* requires children to correct others' errors rather than their own.

Other examples of existing educational practices that are supported by our findings are pedagogical techniques minimizing the undesirable effect of peers' presence, such as flipped classrooms and environments that facilitate individualized learning. Flipped classrooms reverse the traditional organization of homework and school activities (Rotellar and Cain, 2016). Pupils familiarize themselves with the content of the lesson at home, via e.g. videos prepared by the teacher. The day after, the content of the lesson is used in the classroom under the guidance of the teacher. This reversed organization fits perfectly with what we know about the effects of social facilitation. Peers' presence in the classroom mostly interferes with the acquisition of new knowledge. De novo acquisition may thus be more appropriate as homework. Expressing newly acquired knowledge may on the opposite benefit from peers' presence, and may therefore be more appropriate as a classroom

activity. Another environment that might minimize the undesirable effect of peers' presence is an organization of the classroom that leaves some space for individual work in addition to the spaces devoted to group activities. This can be done by avoiding the customary rows of school desks, which maximize both social inhibition and social comparison, to favor classroom arrangements that include open areas where a child can settle in alone, and enjoy relative isolation from peers. This type of organization is already used in some educational approaches, such as Montessori education.

Ethics

Monkey experiments reported here were carried out in accordance with the European Directive on the protection of animals used for scientific purpose in force at the time they were carried out (Directive 86/609/EEC before 2013, Directive 2010/63/EU thereafter). Human experiments were carried out in accordance with European Directive 2001/20/EC on clinical trials.

Funding source declaration

This work was supported in parts by grants from the European Union (Marie-Curie Career Integration Grant n° PCIG12-GA-2012-333602 to J.P.) and the Agence Nationale de la Recherche (ANR-14-CE13-0005-1 to M.M. and ANR-14-CE30-0002-01 to J.P.). It was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007).

Conflict of interest statement

The authors declare that the manuscript was written in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author agreement/declaration

All authors have seen and approved the final version of the manuscript being submitted. The authors declare that the article is an original work, has not received prior publication and is not under consideration for publication elsewhere.

Permission note

Permission has been received to use figures in the current manuscript.

Acknowledgements

We wish to thank Marie-Line Gardes, Sandrine Meunier, and Carole Tellier for sharing their knowledge and experience about educative practices in the classroom and for insightful discussions on the interactions between cognitive science and education; we also wish to thank Hélène Meunier for coordinating the current special issue; Justine Epinat, Alessandro Farn  , Carole Guedj, and Fadila Hadj-Bouziane for their unfailing support; and the Neurodis Foundation (<http://www.fondation-neurodis.org>) and the Institut de Médecine Environnementale (www.ime.fr) for promoting our "NeuroTeach Project" (www.fondation-neurodis.org/fr/agir-ensemble/neuroteach-une-recherche-en-neuroeducation/).

References

- Aiello, J., Douthitt, E., 2001. Social facilitation from Triplett to electronic performance monitoring. *Group Dyn. Theory Res. Pract.* 5, 163–180.

- Alós-Ferrer, C., Shi, F., 2015. Choice-induced preference change and the free-choice paradigm: a clarification. *Judgm. Decis. Mak.* 10, 34–49.
- Allport, G., 1968. The historical background of modern social psychology. In: *The Handbook of Social Psychology*. Addison-Wesley, Reading, MAA nt, pp. 1–80.
- Amalric, M., Dehaene, S., 2016. Origins of the brain networks for advanced mathematics in expert mathematicians. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 4909–4917.
- Amiez, C., Hadj-Bouziane, F., Petrides, M., 2012. Response selection versus feedback analysis in conditional visuo-motor learning. *Neuroimage* 59, 3723–3735.
- Anderson, J.R., Gall, G.G., 2011. Do rhesus monkeys recognize themselves in mirrors? *Am. J. Primatol.* 73, 603–606.
- Ansari, D., De Smedt, B., Grabner, R.H., 2012. Neuroeducation – A critical overview of an emerging field. *Neuroethics* 5, 105–117.
- Ansari, D., 2008. Effects of development and enculturation on number representation in the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 9, 278–291.
- Ansari, D., 2016. The neural roots of mathematical expertise. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 4887–4889.
- Ariely, D., Norton, M.I., 2008. How actions create—not just reveal—preferences. *Trends Cogn. Sci.* 12, 13–16.
- Azzi, J.C.B., Sirigu, A., Duhamel, J., 2012. Modulation of value representation by social context in the primate orbitofrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 2126–2131.
- Bachevalier, J., Meunier, M., 2005. The neurobiology of social-emotional cognition in nonhuman primates. In: Easton, A., Emery, N.J. (Eds.), *The Cognitive Neuroscience of Social Behaviour*. Psychology Press, Hove and New York, pp. 19–58.
- Bandura, A., Grusec, J.E., Menlove, F.L., 1966. Observational learning as a function of symbolization and incentive set. *Child Dev.* 37, 499–506.
- Bandura, B.A., Ross, D., Ross, S.A., Hart, K.E., Kiritsonis, W.A., 2006. Critical analysis of an original writing on social learning theory: imitation of film-mediated aggressive models. *Educ. Res.* 20, 1–7.
- Bandura, A., 1965. Influence of models' reinforcement contingencies on the acquisition of imitative responses. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1, 589–595.
- Baron, R.M., Kenny, D.A., 1986. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 51, 1173–1182.
- Bault, N., Coricelli, G., Rustichini, A., 2008. Interdependent utilities: how social ranking affects choice behavior. *PLoS One* 3, e3477.
- Behrens, T.E.J., Hunt, L.T., Woolrich, M.W., Rushworth, M.F.S., 2008. Associative learning of social value. *Nature* 456, 245–249.
- Belletier, C., Davranche, K., Tellier, I.S., Dumas, F., Vidal, F., Hasbroucq, T., Huguet, P., 2015. Choking under monitoring pressure: being watched by the experimenter reduces executive attention. *Psychon. Bull. Rev.* 22, 1410–1416.
- Bevacqua, S., Cerasti, E., Falcone, R., Cervelloni, M., Brunamonti, E., Ferraina, S., Genovesio, A., 2013. Macaque monkeys can learn token values from human models through vicarious reward. *PLoS One* 8, e59961.
- Bond, C.F., Titus, L.J., 1983. Social facilitation: a meta-analysis of 241 studies. *Psychol. Bull.* 94, 265–292.
- Bonini, L., Ferrari, P.F., 2011. Evolution of mirror systems: a simple mechanism for complex cognitive functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, 166–175.
- Brehm, J.W., 1956. Postdecision changes in the desirability of alternatives. *J. Abnormal Soc. Psychol.* 52 (3), 384–389.
- Brosnan, S.F., de Waal, F.B.M., 2004. Socially learned preferences for differentially rewarded tokens in the brown capuchin monkey (*Cebus apella*). *J. Comp. Psychol.* 118, 133–139 (Washington, D.C.: 1983).
- Brosnan, S.F., Jones, O.D., Lambeth, S.P., Mareno, M.C., Richardson, A.S., Schapiro, S.J., 2007. Endowment effects in chimpanzees. *Curr. Biol.* 17, 1704–1707.
- Bruer, J.T., 1997. Education and the brain: A bridge too far. *Edu. Res.* 26, 4–16.
- Canteloup, C., Bove, D., Meunier, H., 2015a. Intentional gestural communication and discrimination of human attentional states in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Anim. Cogn.* 18, 875–883.
- Canteloup, C., Bove, D., Meunier, H., 2015b. Do Tonkean macaques (*Macaca tonkeana*) tailor their gestural and visual signals to fit the attentional states of a human partner? *Anim. Cogn.* 18, 451–461.
- Canteloup, C., Piraux, E., Poulin, N., Meunier, H., 2016. Do Tonkean macaques (*Macaca tonkeana*) perceive what conspecifics do and do not see? *PeerJ* 4, e1693.
- Cantlon, J.F., Brannon, E.M., 2007. Basic math in monkeys and college students. *PLoS Biol.* 5, 2912–2919.
- Cantlon, J.F., Merritt, D.J., Brannon, E.M., 2015. Monkeys display classic signatures of human symbolic arithmetic. *Anim. Cogn.* 19, 1–11.
- Cantlon, J.F., 2012. Math, monkeys, and the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 10725–10732.
- Capitanio, J.P., Emborg, M.E., 2008. Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* 371, 1126–1135.
- Chein, J., Albert, D., Brien, L.O., Uckert, K., Steinberg, L., 2011. Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry. *Dev. Sci.* 14, 1–10.
- Chomsky, N., 2006. *Language and Mind*. Cambridge Univ Press, Cambridge, UK.
- Cummings, M.L., Mastracchio, C., Thornburg, K., Mkrtchyan, A., 2013. Boredom and distraction in multiple unmanned vehicle supervisory control. *Interact. Comput.* 25, 34–47.
- Darby, C., Riopelle, A., 1959. Observational learning in the rhesus monkey. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52, 94–98.
- Dawkins, R., Brockmann, H.J., 1980. Do digger wasps commit the concordance fallacy? *Anim. Behav.* 28, 892–896.

- Dehaene, S., Cohen, L., 2007. Cultural recycling of cortical maps. *Neuron* 56, 384–398.
- Dehaene, S., 2001. Précis of the number sense. *Mind Lang.* 1–24.
- Dehaene, S., 2004. Evolution of human cortical circuits for reading and arithmetic: the neuronal recycling hypothesis. In: Dehaene, S., Duhamel, J.R., Hauser, M., Rizzolatti, G. (Eds.), *From Monkey Brain to Human Brain*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, pp. 133–157.
- Dehaene, S., 2011. The massive impact of literacy on the brain and its consequences for education. *Hum. Neuroplast. Educ.*, 19–32.
- Dickerson, S.S., Mycek, P.J., Zaldivar, F., 2008. Negative social evaluation, but not mere social presence, elicits cortisol responses to a laboratory stressor task. *Health Psychol.* 27, 116–121.
- Dindo, M., De Waal, F., 2007. Partner effects on food consumption in brown capuchin monkeys. *Am. J. Primatol.* 9, 1–9.
- Dindo, M., Whiten, A., de Waal, F.B.M., 2009. Social facilitation of exploratory foraging behavior in capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am. J. Primatol.* 71, 419–426.
- Drea, C.M., Wallen, K., 1999. Low-status monkeys play dumb when learning in mixed social groups. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 12965–12969.
- Dumontheil, I., Wolf, L.K., Blakemore, S.-J., 2016. Audience effects on the neural correlates of relational reasoning in adolescence. *Neuropsychologia* 87, 85–95.
- de Bruijn, E.R.A., de Lange, F.P., von Cramon, D.Y., Ullsperger, M., 2009. When errors are rewarding. *J. Neurosci.* 29, 12183.
- de Castro, J.M., 1994. Family and friends produce greater social facilitation of food intake than other companions. *Physiol. Behav.* 56, 445.
- de Waal, F.B.M., Ferrari, P.F., 2010. Towards a bottom-up perspective on animal and human cognition. *Trends Cogn. Sci.* 14, 201–207.
- de Waal, F.B.M., Dindo, M., Freeman, C., a Hall, M.J., 2005. The monkey in the mirror: hardly a stranger. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 11140–11147.
- Egan, L.C., Santos, L.R., Bloom, P., 2007. The origins of cognitive dissonance: evidence from children and monkeys. *Psychol. Sci.* 18, 978–983.
- Egan, L.C., Bloom, P., Santos, L.R., 2010. Choice-induced preferences in the absence of choice: evidence from a blind two choice paradigm with young children and capuchin monkeys. *J. Exp. Soc. Psychol.* 46, 204–207.
- Falcone, R., Brunamonti, E., Ferraina, S., Genovesio, A., 2012a. Monkeys monitor human goals in a nonmatch-to-goal interactive task. *PLoS One* 7, e32209.
- Falcone, R., Brunamonti, E., Genovesio, A., 2012b. Vicarious learning from human models in monkeys. *PLoS One* 7, e40283.
- Falcone, R., Brunamonti, E., Ferraina, S., Genovesio, A., 2015. Neural encoding of self and another agent's goal in the primate prefrontal cortex: human-monkey interactions. *Cereb. Cortex*, s1, <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhv224>.
- Feinberg, J., Aiello, J., 2006. Social facilitation: a test of competing theories. *J. Appl. Soc. Psychol.* 36, 1087–1109.
- Ferrari, P.F., Visalberghi, E., Paukner, A., Fogassi, L., Ruggiero, A., Suomi, S.J., 2006. Neonatal imitation in rhesus macaques. *PLoS Biol.* 4, e302.
- Ferrari, P.F., Maiolini, C., Addressi, E., Fogassi, L., Visalberghi, E., 2005. The observation and hearing of eating actions activates motor programs related to eating in macaque monkeys. *Behav. Brain Res.* 161, 95–101.
- Festinger, L., Rieckner, H.W., Schachter, S., 1956. *When Prophecy Fails*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
- Festinger, L., 1957. *A Theory of Cognitive Dissonance*. University Press, California: Stanford.
- Flombaum, J.I., Santos, L.R., 2005. Rhesus monkeys attribute perceptions to others. *Curr. Biol.* 15, 447–452.
- Fonseca, R., Garcia-Marques, T., 2013. Back to basics: socially facilitated situated cognition. *Soc. Cogn.* 31, 147–161.
- Gariépy, J.-F., Watson, K.K., Du, E., Xie, D.L., Erb, J., Amasino, D., Platt, M.L., 2014. Social learning in humans and other animals. *Front. Neurosci.* 8, 1–13.
- Gilmore, C.K., McCarthy, S.E., Spelke, E.S., 2010. Non-symbolic arithmetic abilities and math-matics achievement in the first year of formal schooling. *Cognition* 115 (3), 394–406.
- Grindrod, D., Paton, C.D., Knez, W.L., O'Brien, B.J., 2006. Six minute walk distance is greater when performed in a group than alone. *Br. J. Sports Med.* 40, 876–877.
- Guerin, B., 1993. *Social Facilitation*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Halberda, J., Mazocco, M.M., Feigenson, L., 2008. Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature* 455 (7213), 665–668.
- Hall, L., Johansson, P., Tärning, B., Sikström, S., Deutgen, T., 2010. Magic at the marketplace: choice blindness for the taste of jam and the smell of tea. *Cognition* 117, 54–61.
- Harkins, S.G., 2006. Mere effort as the mediator of the evaluation-performance relationship. *J. Pers. Soc. Psychol.* 91, 436–455.
- Harlow, H.F., Yudin, H.C., 1933. Social behavior of primates. I. Social facilitation of feeding in the monkey and its relation to attitudes of ascendance and submission. *J. Comp. Psychol.* 16, 171–185.
- Haselton, M., Nettle, D., 2006. The paranoid optimist: an integrative evolutionary model of cognitive biases. *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 10, 47–66.
- Hawkley, L.C., Cole, S.W., Capitano, J.P., Norman, G.J., Cacioppo, J.T., 2012. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals. *Horm. Behav.* 62, 314–323.
- Herman, C.P., 2015. The social facilitation of eating. A review. *Appetite* 86, 61–73.
- Hook, C.J., Farah, M.J., 2013. Neuroscience for educators: what are they seeking, and what are they finding? *Neuroethics* 6, 331–341.
- Hostinar, C.E., Sullivan, R.M., Gunnar, M.R., 2014. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development. *Psychol. Bull.* 140, 256–282.
- Hsee, C.K., Hastie, R., 2006. Decision and experience: why don't we choose what makes us happy? *Trends Cogn. Sci.* 10, 31–37.
- Huguet, P., Charbonnier, E., Monteil, J., 1999a. Productivity loss in performance groups: people who see themselves as average do not engage in social loafing. *Group Dyn. Theory Res. Pract.* 3, 118–131.
- Huguet, P., Galvaing, M.P., Monteil, J., Dumas, F., 1999b. Social presence effects in the Stroop task: further evidence for an attentional view of social facilitation. *J. Pers. Soc. Psychol.* 77, 1011–1025.
- Huguet, P., Dumas, F., Monteil, J.M., Genestoux, N., 2001. Social comparison choices in the classroom: further evidence for students' upward comparison tendency and its beneficial impact on performance. *Eur. J. Soc. Psychol.* 31, 557–578.
- Huguet, P., Dumas, F., Marsh, H., Régner, I., Wheeler, L., Suls, J., Seaton, M., Nezelek, J., 2009. Clarifying the role of social comparison in the big-fish-little-pond effect (BFLPE): an integrative study. *J. Personal. Soc. Psychol.* 97, 156–170.
- Hyde, D.C., Khanum, S., Spelke, E.S., 2014. Brief non-symbolic, approximate number practice enhances subsequent exact symbolic arithmetic in children. *Cognition* 131, 92–107.
- Isbaine, F., Demolliens, M., Belmalih, A., Brovelli, A., Boussaoud, D., 2015. Learning by observation in the macaque monkey under high experimental constraints. *Behav. Brain Res.* 289, 141–148.
- Izuma, K., Murayama, K., 2013. Choice-induced preference change in the free-choice paradigm: a critical methodological review. *Front. Psychol.* 4, 41.
- Izuma, K., Matsumoto, M., Murayama, K., Samejima, K., Sadato, N., Matsumoto, K., 2010. Neural correlates of cognitive dissonance and choice-induced preference change. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 22014–22019.
- Jääskeläinen, I.P., Halme, H., Agam, Y., Gleran, E., Lahnakoski, J.M., Sams, M., Tapani, K., Ahveninen, J., Manoach, D.S., 2016. Neural mechanisms supporting evaluation of others' errors in real-life like conditions. *Sci. Rep.* 6, 18714.
- Jackson, J.M., Harkins, S.G., 1985. Equity in effort: an explanation of the social loafing effect. *J. Pers. Soc. Psychol.* 49, 1199–1206.
- Jacobsen, C.F., 1936. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comp. Psychol. Mon* 13, 3–60.
- Johansson, P., Hall, L., Sikström, S., Olsson, A., 2005. Failure to detect mismatches between intention and outcome in a simple decision task. *Science (New York, N.Y.)* 310, 116–119.
- Kahneman, D., Slovic, P., Tversky, A., 1974. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 185, 1124–1131.
- Kumashiro, M., Ishibashi, H., Uchiyama, Y., 2003. Natural imitation induced by joint attention in Japanese monkeys. *Int. J.* 50, 81–99.
- Kumashiro, M., Yokoyama, O., Ishibashi, H., 2008. Imitation of body movements facilitated by joint attention through eye contact and pointing in Japanese monkey. *PLoS One* 3, e3704.
- Lakshminarayanan, V.R., Santos, L.R., 2012. The evolution of our preferences: insights from nonhuman primates. In: Dolan, R.J., Sharot, T. (Eds.), *The Neuroscience of Preference and Choice: Cognitive and Neural Mechanisms*. Elsevier, London, pp. 75–93.
- Lakshminarayanan, V., Chen, M.K., Santos, L.R., 2008. Endowment effect in capuchin monkeys. *Philos. Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 363, 3837–3844.
- Laland, K.N., Galef, B.G., 2005. Social learning in animals: empirical studies and theoretical models. *Bioscience* 55, 489.
- Lavie, N., 2010. Attention, distraction, and cognitive control under load. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 19, 143–148.
- Luo, J., Yu, R., 2016. The spreading of alternatives: is it the perceived choice or actual choice that changes our preference? *J. Behav. Decis. Mak.*, <http://dx.doi.org/10.1002/bdm.1967>.
- Müller, E., Thalmann, U., 2000. Origin and evolution of primate social organisation: a reconstruction. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 75, 405–435.
- Machado, C.J., Bachevalier, J., 2003. Non-human primate models of childhood psychopathology: the promise and the limitations. *J. Child Psychol. Psychiatry* 44, 64–87.
- Mahajan, N., Martinez, M., a Gutierrez, N.L., Diesendruck, G., Banaji, M.R., Santos, L.R., 2011. The evolution of intergroup bias: perceptions and attitudes in rhesus macaques. *J. Pers. Soc. Psychol.* 100, 387–405.
- Martcorena, D.C.W., Ruiz, A.M., Mukerji, C., Goddu, A., Santos, L.R., 2011. Monkeys represent others' knowledge but not their beliefs. *Dev. Sci.* 14, 1406–1416.
- Martin, A., Santos, L.R., 2016. What cognitive representations support primate theory of mind? *Trends Cogn. Sci.* xx, 1–8.
- Meltzoff, A.N., 2007. The like me framework for recognizing and becoming an intentional agent. *Acta Psychol.* 124, 26–43.
- Meunier, M., Barbeau, E., 2013. Recognition memory and the medial temporal lobe: from monkey research to human pathology. *Rev. Neurol. (Paris)* 33, 459–469.
- Meunier, M., Monfardini, E., Boussaoud, D., 2007. Learning by observation in rhesus monkeys. *Neurobiol. Learn. Mem.* 88, 243–248.
- Mobbs, D., Yu, R., Meyer, M., Passamonti, L., Seymour, B., Calder, A.J., Schweizer, S., Frith, C.D., Dalgleish, T., 2009. A key role for similarity in vicarious reward. *Science* 324, 900.
- Monfardini, E., Brovelli, A., Boussaoud, D., Takerkart, S., Wicker, B., 2008. I learned from what you did: retrieving visuomotor associations learned by observation. *Neuroimage* 42, 1207–1213.
- Monfardini, E., Gaveau, V., Boussaoud, D., Hadj-Bouziane, F., Meunier, M., 2012. Social learning as a way to overcome choice-induced preferences? Insights from humans and rhesus macaques. *Front. Neurosci.* 6, 127.

- Monfardini, E., Gazzola, V., Boussaoud, D., Brovelli, A., Keysers, C., Wicker, B., 2013. Vicarious neural processing of outcomes during observational learning. *PLoS One* 8.
- Monfardini, E., Hadj-Bouziane, F., Meunier, M., 2014. Model-observer similarity, error modeling and social learning in Rhesus macaques. *PLoS One* 9, e89825.
- Monfardini, E., Redoute, J., Hadj-Bouziane, F., Hynaux, C., Fradin, J., Huguet, P., Costes, N., Meunier, M., 2015. Others' sheer presence boosts brain activity in the attention (But not the motivation) network. *Cereb. Cortex*, 1–13, <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhv067>.
- Muller, D., Atzeni, T., Butera, F., 2004. Coaction and upward social comparison reduce the illusory conjunction effect: support for distraction–conflict theory. *J. Exp. Soc. Psychol.* 40, 659–665.
- Myers, W.A., 1970. Observational learning in monkeys. *J. Exp. Anal. Behav.* 14, 225–235.
- Natterson-Horowitz, B., Bowers, K., 2012. *Zoobiquity: What Animals Can Teach Us About Health and the Science of Healing*. Doubleday, Canada, Toronto.
- Nieder, A., Miller, E.K., 2004. A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101, 7457–7462.
- Park, J., Brannon, E.M., 2013. Training the approximate number system improves math proficiency. *Psychol. Sci.* 24, 2013–2019.
- Park, J., Brannon, E.M., 2014. Improving arithmetic performance with number sense training: an investigation of underlying mechanism. *Cognition* 133, 188–200.
- Passingham, R., 2009. How good is the macaque monkey model of the human brain? *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 6–11.
- Paukner, A., Suomi, S.J., Visalberghi, E., Ferrari, P.F., 2009. Capuchin monkeys display affiliation toward humans who imitate them. *Science* 325, 880–883.
- Penney, R.K., Lupton, A.A., 1961. Children's discrimination learning as a function of reward and punishment. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54, 449–451.
- Phillips, K.A., Bales, K.L., Capitanio, J.P., Conley, A., Czoty, P.W., 't Hart, B.A., Hopkins, W.D., Hu, S.L., Miller, L.A., Nader, M.A., Nathanielsz, P.W., Rogers, J., Shively, C.A., Voytko, M., Lou, 2014. Why primate models matter. *Am. J. Primatol.* 76, 801–827.
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., Dehaene, S., 2004. Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron* 44, 547–555.
- Pothier, K., Benguigui, N., Kulpa, R., Chavoix, C., 2014. Multiple-object tracking while walking: similarities and differences between young, young-old and old-old adults. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.*, pii. gbu047.
- Prado, J., Mutreja, R., Zhang, H., Mehta, R., Desroches, A.S., Minas, J.E., Booth, J.R., 2011. Distinct representations of subtraction and multiplication in the neural systems for numerosity and language. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1932–1947.
- Prado, J., Mutreja, R., Booth, J.R., 2014. Developmental dissociation in the neural responses to simple multiplication and subtraction problems. *Dev. Sci.* 17, 537–552.
- Quilodran, R., Rothé, M., Procyk, E., 2008. Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron* 57, 314–325.
- Rachedi, M.-F., 2015. *La #twittée: Les secrets de sa réussite*. *Anim. Educ.* 247–248, 42–44.
- Rajala, A.Z., Reininger, K.R., Lancaster, K.M., Populin, L.C., 2010. Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) do recognize themselves in the mirror: implications for the evolution of self-recognition. *PLoS One* 5, 1–8.
- Rajecki, J., Zajonc, R., 1975. A Characterization and Contextualization. *Emotion Rev.* 2, 320–328.
- Reynaud, A.J., Guedj, C., Hadj-Bouziane, F., Meunier, M., Monfardini, E., 2015. Social facilitation of cognition in rhesus monkeys: audience vs: coaction. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 1–5.
- Riopelle, A.J., 1960. Observational learning of a position habit by monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 53, 426–428.
- Rolls, E.T., 2000. Functions of the primate temporal lobe cortical visual areas in invariant visual object and face recognition. *Neuron* 27, 205–218.
- Sanders, G., Baron, R., 1975. The motivating effects of distraction on task performance. *J. Pers. Soc.* 32, 956–963.
- Santos, L.R., Lakshminarayanan, V., 2008. Innate constraints on judgment and decision-making? Insights from children and nonhuman primates. In: Carruthers, P., Laurence, S., Stich, S. (Eds.), *The Innate Mind*, vol. 3. Foundations and the Future, pp. 1–40.
- Santos, L.R., Nissen, A.G., Ferrugia, J.A., 2006. Rhesus monkeys, *Macaca mulatta*, know what others can and cannot hear. *Anim. Behav.* 71, 1175–1181.
- Sauerland, M., Sagana, A., Siegmann, K., Heiligers, D., Merckelbach, H., Jenkins, R., 2016. These two are different. Yes, they're the same: choice blindness for facial identity. *Conscious. Cogn.* 40, 93–104.
- Sclafani, V., Paukner, A., Suomi, S.J., Ferrari, P.F., 2014. Imitation promotes affiliation in infant macaques at risk for impaired social behaviors. *Dev. Sci.*, 1–8.
- Schlaggar, B.L., McCandliss, B.D., 2007. Development of neural systems for reading. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 475–503.
- Shane, M.S.M., Stevens, M., Harenski, C.C.L., Kiehl, K.K.A., 2008. Neural correlates of the processing of another's mistakes: a possible underpinning for social and observational learning. *Neuroimage* 42, 450–459.
- Sharot, T., De Martino, B., Dolan, R.J., 2009. How choice reveals and shapes expected hedonic outcome. *J. Neurosci.* 29, 3760–3765.
- Sharot, T., Velasquez, C.M., Dolan, R.J., 2010. Do decisions shape preference? Evidence from blind choice. *Psychol. Sci.* 21, 1231–1235.
- Sharot, T., Korn, C.W., Dolan, R.J., 2011. How unrealistic optimism is maintained in the face of reality. *Nat. Neurosci.* 14, 1475–1479.
- Sharot, T., Fleming, S.M., Yu, X., Koster, R., Dolan, R.J., 2012. Is choice-induced preference change long lasting? *Psychol. Sci.*, 1–7.
- Shelley-Tremblay, John F., Shugrue, John D., Kline, P. John, 2006. Changes in EEG laterality index effects of social inhibition on putting in novice golfers. *J. Sport Behav.* 29 (4), 353–373.
- Stamm, J.J.S.J., 1961. Social facilitation in monkeys. *Psychol. Rep.* 45, 479–484.
- Starr, A., Libertus, M.E., Brannon, E.M., 2013. Number sense in infancy predicts mathematical abilities in childhood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 18116–18120.
- Steinbeis, N., Singer, T., 2013. The effects of social comparison on social emotions and behavior during childhood: the ontogeny of envy and Schadenfreude predicts developmental changes in equity-related decisions. *J. Exp. Child Psychol.* 115, 198–209.
- Steinberg, L., 2007. Risk taking in adolescence: new perspectives from brain and behavioral science. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 16, 55–59.
- Strauss, B., 2002. Social facilitation in motor tasks: a review of research and theory. *Psychol. Sport Exerc.* 3, 237–256.
- Stroebe, W., 2012. The truth about Triplett (1898), but nobody seems to care. *Pers. Psychol. Sci.* 7, 54–57.
- Subiaul, F., Cantlon, J.F., Holloway, R.L., Terrace, H.S., 2004. Cognitive imitation in rhesus macaques. *Science (New York, N.Y.)* 305, 407–410.
- Subiaul, F., Romansky, K., Cantlon, J.F., Klein, T., Terrace, H., 2007. Cognitive imitation in 2-year-old children (*Homo sapiens*): a comparison with rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Anim. Cogn.* 10, 369–375.
- Takahashi, H., Kato, M., Matsura, M., Mobbs, D., Suhara, T., Okubo, Y., 2009. When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science* 323, 937–939.
- Templeton, J., 1998. Learning from others' mistakes: a paradox revisited. *Anim. Behav.* 55, 79–85.
- Uziel, L., 2007. Individual differences in the social facilitation effect: a review and meta-analysis. *J. Res. Pers.* 41, 579–601.
- Uziel, L., 2010. Look at me, I'm happy and creative: the effect of impression management on behavior in social presence. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 36, 1591–1602.
- Uziel, L., 2015. Life seems different with you around: differential shifts in cognitive appraisal in the mere presence of others for neuroticism and impression management. *Pers. Individ. Differ.* 73, 39–43.
- van Schie, H.T., Mars, R.B., Coles, M.G.H., Bekkering, H., 2004. Modulation of activity in medial frontal and motor cortices during error observation. *Nat. Neurosci.* 7, 549–554.
- Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J.P., Sigman, M., Cohen, L., 2007. Hierarchical coding of letter strings in the ventral stream: dissecting the inner organization of the visual word-form system. *Neuron* 55, 143–156.
- Visalberghi, E., Addessi, E., 2000. Seeing Group Members Eating a Familiar Food Enhances the Acceptance of Novel Foods in Capuchin Monkeys. *Animal Behaviour*.
- Visalberghi, E., Frigaszy, D.M., 2002. Do monkeys ape? Ten years after. In: Dautenhahn, K., Nehaniv, C. (Eds.), *Imitation in Animals and Artefacts*. MIT Press, Cambridge, pp. 471–499.
- Weinstein, T.A.R., Capitanio, J.P., 2012. Longitudinal stability of friendships in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): individual- and relationship-level effects. *J. Comp. Psychol.* 126, 97–108 (Washington, D.C.: 1983).
- West, S., Jett, S.E., Beckman, T., Vonk, J., 2010. The phylogenetic roots of cognitive dissonance. *Journal of comparative psychology. J. Comp. Psychol.* 124, 425–432 (Washington, D.C.: 1983).
- Whiten, A., McGuigan, N., Marshall-Pescini, S., Hopper, L.M., 2009. Emulation, imitation, over-imitation and the scope of culture for child and chimpanzee. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 2417–2428.
- Wierda, S.M., van Rijn, H., Taatgen, N., a Martens, S., 2010. Distracting the mind improves performance: an ERP Study. *PLoS One* 5, e15024.
- Wise, S.P., 2008. Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci.* 31, 599–608.
- Wong, V., 2009. Youth locked in time and space? Defining features of social withdrawal and practice implications. *J. Soc. Work Pract.* 23, 337–352.
- Yoshida, K., Saito, N., Iriki, A., Isoda, M., 2011. Representation of others' action by neurons in monkey medial frontal cortex. *Curr. Biol.* 21, 249–253.
- Yoshida, K., Saito, N., Iriki, A., Isoda, M., 2012. Social error monitoring in macaque frontal cortex. *Nat. Neurosci.*, 1–8.
- Yu, R., Zhou, X., 2006. Brain responses to outcomes of one's own and other's performance in a gambling task. *Neuroreport* 17, 1747–1751.
- Zajonc, R., 1965. Social facilitation. *Science* 149, 269–274.

Annexe 1b: Social Facilitation of Cognition in Rhesus Monkeys: Audience Vs. Coaction.

Reynaud AJ, Guedj C, Hadj-Bouziane F, Meunier M, Monfardini E



Social Facilitation of Cognition in Rhesus Monkeys: Audience Vs. Coaction

Amélie J. Reynaud^{1,2}, Carole Guedj^{1,2}, Fadila Hadj-Bouziane^{1,2}, Martine Meunier^{1,2*†} and Elisabetta Monfardini^{1,2,3*†}

¹ImpAct Team, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1028, Centre National de la Recherche Scientifique, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, Lyon, France, ²Université de Lyon, Lyon, France, ³Institut de Médecine Environnementale, Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Regina Marie Sullivan,
New York University School of
Medicine, USA

Reviewed by:

Ludise Malkova,
Georgetown University Medical
Center, USA
Anne-Pierre Goursaud,
Emory University, USA

*Correspondence:

Martine Meunier
martine.meunier@inserm.fr;
Elisabetta Monfardini
elisabetta.monfardini@inserm.fr

[†]These authors are co-last authors.

Received: 20 August 2015

Accepted: 13 November 2015

Published: 01 December 2015

Citation:

Reynaud AJ, Guedj C,
Hadj-Bouziane F, Meunier M and
Monfardini E (2015) Social Facilitation
of Cognition in Rhesus Monkeys:
Audience Vs. Coaction.
Front. Behav. Neurosci. 9:328.
doi: 10.3389/fnbeh.2015.00328

Social psychology has long established that the mere presence of a conspecific, be it an active co-performer (coaction effect), or a passive spectator (audience effect) changes behavior in humans. Yet, the process mediating this fundamental social influence has so far eluded us. Brain research and its nonhuman primate animal model, the rhesus macaque, could shed new light on this long debated issue. For this approach to be fruitful, however, we need to improve our patchy knowledge about social presence influence in rhesus macaques. Here, seven adults (two dyads and one triad) performed a simple cognitive task consisting in touching images to obtain food treats, alone vs. in presence of a co-performer or a spectator. As in humans, audience sufficed to enhance performance to the same magnitude as coaction. Effect sizes were however four times larger than those typically reported in humans in similar tasks. Both findings are an encouragement to pursue brain and behavior research in the rhesus macaque to help solve the riddle of social facilitation mechanisms.

Keywords: social facilitation, social presence, audience, coaction, monkeys

INTRODUCTION

An individual's behavior changes merely because an observer is hovering nearby. Since Allport's 1924 *Social psychology* (Allport, 1924), this phenomenon is referred to as "social facilitation," a historical misnomer as others' mere presence facilitates the emission of well-learned responses but impairs the acquisition of new responses (Zajonc, 1965). Social facilitation affects all human behaviors, from food consumption (Herman, 2015) to cognition (Bond and Titus, 1983). It was initially described in presence of co-performers (coaction effect) but subsequent research demonstrated that the presence of passive spectators (audience effect) suffices to produce the same change (Stroebe, 2012). Social psychology proposed several theoretical models to explain social facilitation (Strauss, 2002) but behavior alone cannot tease them apart. Recently, we showed that cognitive neuroscience and its nonhuman primate animal model, the rhesus macaque, could help solve this long debated issue by revealing which brain functions are altered by social presence (Monfardini et al., 2015). This novel approach is currently handicapped, however, by the fact that we do not know to which extent social facilitation in rhesus macaques parallels what social psychology has taught us about human social facilitation.

Social facilitation studies in rhesus macaques are few and far between; only three have been conducted over the last 80 years (Harlow and Yudin, 1933; Stamm, 1961; Ferrari et al., 2005). Two

(Harlow and Yudin, 1933; Ferrari et al., 2005) show that macaques eat more in presence of co-eaters than alone (as do humans, Herman, 2015, or capuchin monkeys, Visalberghi and Addessi, 2000; Dindo and de Waal, 2007). The remaining one (Stamm, 1961) provides the proof of concept that the presence of a co-performer also helps macaques when food serves as a reward for a cognitive task rather than being simply made available for consumption (a change recently reported in capuchins as well; Dindo et al., 2009). The aim of the present study was to complete the patchy knowledge of social facilitation in macaques in two ways. First, we wanted to confirm Stamm's early (Stamm, 1961) demonstration of a social facilitation of cognition. Second, we wanted to establish that the present other needs not be a co-performer for the change to occur, and that a simple spectator suffices. To this aim, seven adult rhesus macaques (two dyads and one triad), trained to perform a simple cognitive task consisting in touching images to get food rewards, were alternatively tested alone vs. with a familiar companion serving as either a passive spectator or an active co-performer.

METHODS

Subjects

Seven French-born rhesus macaques (*Macaca mulatta*), aged 4–11 years, participated in the study: two male-female dyads paired in adulthood, unsuccessfully in one case (dyad 1, the two animals were housed side by side but not together due to the male's unpredictable bouts of aggressiveness), successfully in the other case (dyad 2, the two animals had been living together for 3 years at the start of the experiment), and a triad of same-age females living together since birth. The monkeys had free access to water and received normal daily food rations of fresh fruits and monkey chow (40–130 kcal/kg/day) after testing completion. All animals were familiarized with handling and testing procedures for 4 weeks before the present data were collected. Data from the female triad were partially presented in Monfardini et al. (2015) (see next section for detail). Work complied with European Union Directive 2010/63/EU and was approved by French Animal Ethics Committee C2EA42-CELYNE.

Procedure

Seven pictures of neutral objects (e.g., an armchair, a farm tractor, a knit cap) were pseudo-randomly presented on the right or on the left side of the screen always in the same order. Touching the image led to a positive visual feedback plus a reward (~5 tiny beads of dry pasta); the trial time course (Figure 1A) allowed a maximum response rate of 8 responses/min. Each testing session lasted 15 min. For social testing, two animals were placed side by side; each monkey could see and hear the other one but not reach the other's screen or treats. The animals first alternated 1 day alone (Figure 1B), 1 day in the passive presence of a housemate (or neighbor for dyad 1; audience, Figure 1C), and then 1 day alone, 1 day in the presence of a housemate/neighbor doing the same task (coaction, Figure 1D). For the triad, half of the social sessions were carried out in the presence of one partner, the other half in the presence of the other partner; this group's audience scores were included

in Monfardini et al. (2015) where they were correlated with changes in brain metabolism and changes in plasma cortisol level.

Data Analysis

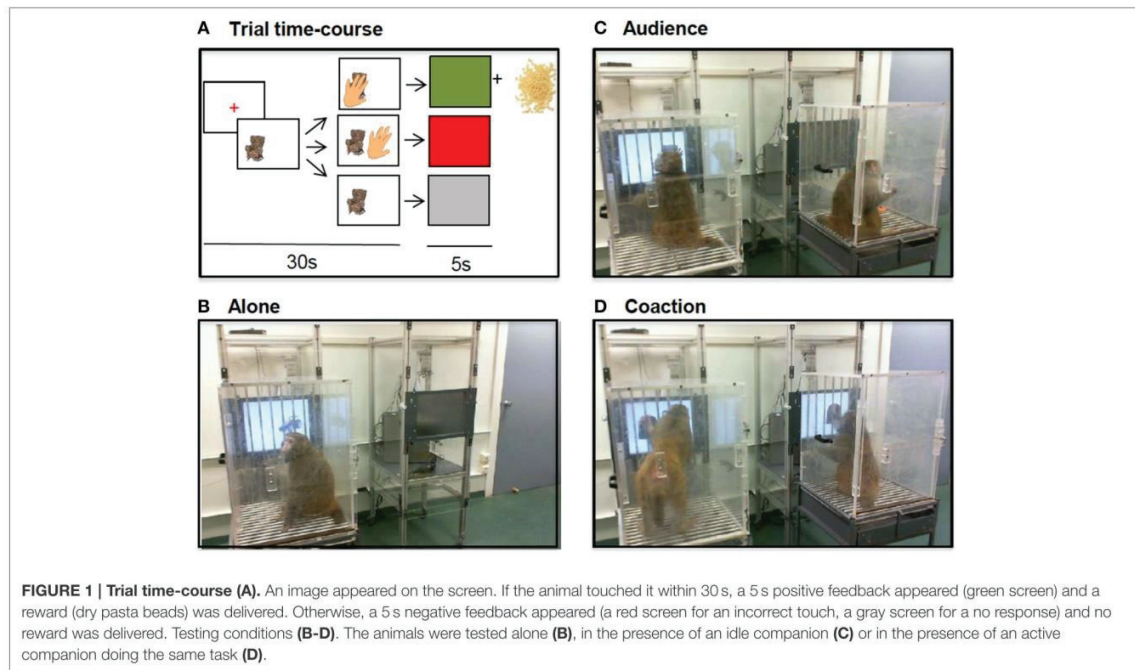
Scores (response per min) in the alone condition were the same whether collected in alternation with the audience or with the coaction condition [paired t -test $t_{(6)} = 1.2$, $p = 0.26$]. They were therefore pooled into a single alone measure and compared to the two social conditions using a parametric ANOVA with the Huynh-Feldt correction for repeated measures followed by Bonferroni *post-hoc* tests for repeated measure. Effect size was estimated using Cohen's d (mean difference between social and alone scores divided by the pooled within-condition standard deviation), as well as Cohen's D_{rm} ($d \cdot \sqrt{2 \cdot (1-r)}$), which corrects for the correlation r between measures in within-subject designs (Lakens, 2013).

Then, we calculated for each social session, the percent change in response rate relative to the animal's average performance during alone sessions (individual Δ scores). One sample t -tests were used to determine whether these individual Δ scores significantly differed from 0, and paired t -tests to compare audience and coaction effects for each individual. Finally, because the results revealed variable Δ s across groups, Pearson's correlations were used to test the idea of a link between mean Δ s over the two social conditions and the degree of intimacy between observer and observee as objectified by the index: $I = \text{years of shared housing}/\text{years of age}$ (Table 1).

RESULTS

The animals completed on average 19 sessions (range 16–20) in the alone condition, 15 sessions (10–21) in the audience condition, and 11 sessions (8–17) in the coaction condition. The monkeys touched the images on the screen to obtain a food treat twice more often under audience and coaction than under alone testing [$F_{(2,12)} = 16.0$; $p = 0.001$; Figure 2A]. Each social condition differed from the alone condition (audience: $p = 0.009$, coaction: $p = 0.002$), while not differing from each other ($p = 0.80$). Effect sizes were systematically superior to the 0.8 value reflecting a large effect (Lakens, 2013). Cohen's d amounted to 1.4 for audience and 1.8 for coaction, and Cohen's D_{rm} to 1.3 for audience and 1.6 for coaction.

At the individual level, each of the seven monkeys displayed a change (mean Δ) significantly differing from zero in both the audience and coaction conditions (all p 's ≤ 0.04). In most cases (5/7), audience and coaction effects were indistinguishable. A significant difference emerged in two monkeys though (Figure 2B): the (assertive) male of dyad 2 performed better in the coaction condition [$t_{(17)} = 2.1$, $p = 0.05$], whereas the (subdued) bottom-ranking female of the triad performed better in the audience condition [$t_{(34)} = 2.3$, $p = 0.03$]. Mean Δ s over the two social conditions were positively correlated with intimacy scores ($r = 0.75$, $p = 0.05$). The largest facilitation occurred in the triad of lifetime companions, the smallest in the dyad of neighbors, while the dyad of adulthood companions fell in between (Table 1).

TABLE 1 | Summary of the animals' characteristics, response rate, and Δ scores.

Group	Monkey	Years of age	Years of shared housing	Intimacy index I	Response rate (per min)				Mean Δ (% gain)					
					Alone	Audience	Coaction	Social	Audience		Coaction		Social	
									Δ	p	Δ	p	Δ	p
Dyad 1	♂	9	0	0	1.9	2.6	3	2.8	37	0.003	57	0.000	46	0.000
	♀	11	0	0	2	3.2	3	3.1	60	0.000	52	0.004	57	0.000
Dyad 2	♂	8	3	0.4	0.5	0.9	1.7	1.2	76	0.040	237	0.019	144	0.002
	♀	11	3	0.3	0.4	1	1.5	1.2	144	0.010	283	0.030	200	0.001
Triad	♀1	4	4	1	1.7	3.9	3.7	3.8	191	0.000	175	0.000	123	0.000
	♀2	4	4	1	1.1	4.2	4.3	4.2	256	0.000	269	0.000	282	0.000
	♀3	4	4	1	0.7	3.1	2	2.6	524	0.000	298	0.001	305	0.000
Average		7	3	0.5	1.2	2.7	2.8	2.7	184		196		165	
sem		1	1	0.2	0.3	0.5	0.4	0.4	64		40		39	

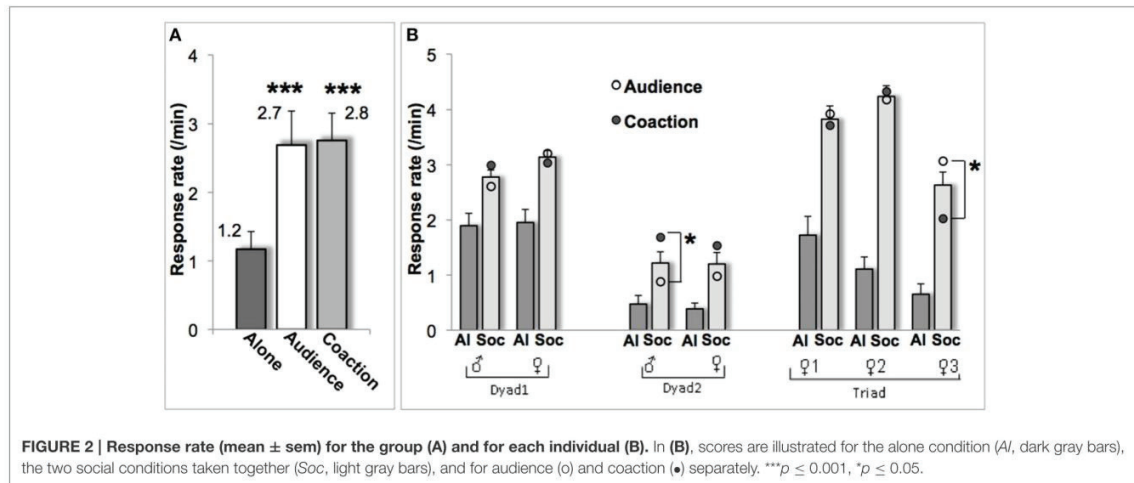
Social, scores for audience and coaction taken together; Mean Δ , percent change in response rate relative to the animal's average performance during alone sessions; p -values, significant facilitation revealed by one-sample t -tests relative to zero. Within each group, the animals are listed in hierarchical order, the top-ranking animal appearing first. To the best of our knowledge, there was no genetic link between the members of each group.

DISCUSSION

The present study confirms an early demonstration of social facilitation of cognition in rhesus macaques (Stamm, 1961), and demonstrates that, as in humans, coaction is not necessary for this phenomenon to occur. The mere presence of a passive spectator produces the very same change. Effect sizes were four

times larger than those reported for equivalent tasks in humans (Bond and Titus, 1983). Some variations across individuals and groups hinted at potential moderators of social facilitation for future studies to investigate.

The present coaction effect adds to the rare earlier evidence that macaques (and capuchins) are socially facilitated also when food serves as a reward for a task, rather than being simply made



available for consumption (Stamm, 1961; Dindo et al., 2009). The present audience effect provides a convincing example of the mere presence effect in nonhuman animals. In the 1960s, social psychologist Zajonc gave equal weight to human data and nonhuman data from a variety of animals including cockroaches, chickens, or rats, considering that “a social psychology confined to man is as parochial as a chemistry confined to gold” (Rajecki, 2010). Later, however, the capacity of animal studies to arrange (i) a presence condition without social learning of some sort and (ii) a solitary condition that is not a source of stress was called into question (Guerin and Innes, 2009). Here, the “present other” was of no help to solve the task at hand, so social learning (whether cueing, contagion, or imitation) cannot explain the social facilitation effect. A stress-related explanation can also reasonably be ruled out as we compared the cortisol response elicited in the present female triad by the alone vs. the audience condition, and found no difference (Monfardini et al., 2015).

The present social facilitation is in line with the enhanced response rate described in simple cognitive tasks in humans (Bond and Titus, 1983). Likewise, the fact that both audience and coaction facilitate performance is consistent with human studies reporting equipotentiality of the two effects in the cognitive domain (Fonseca and Garcia-Marques, 2013). These similarities suggest that social facilitation is a form of social influence that arose through evolution and operates regardless of the level of language, culture, or intelligence. This strengthens the idea that rhesus macaques constitute a valuable animal model of human social facilitation and that brain and behavior studies in this classical neuroscience model (Capitanio and Emborg, 2008) could provide the mean for a fresh look at one of the oldest topics in social psychology (Stroebe, 2012).

As evoked in the Introduction, neuroimaging could help solve the riddle of social facilitation mediator (Monfardini

et al., 2015). Monkeys present an advantage over humans in this new endeavor: the large effect sizes they display (> 1.2 standard deviation unit), well above the modest effect sizes typically observed in humans (~ 0.3 standard deviation unit; Bond and Titus, 1983). The amplitude of the neural changes revealed by neuroimaging being correlated with the amplitude of the accompanying behavioral changes (Monfardini et al., 2015), the neural signature of social facilitation could be easier to uncover in monkeys than in humans. Regarding behavior, rhesus macaques might help explore moderators of social facilitation that have heretofore been neglected. The variations observed here, across groups (greater facilitation in lifetime female companions), and across individuals (greater audience effect in a subdued female, vs. greater coaction effect in an assertive male), respectively suggest a moderating influence of the observer-observee degree of familiarity (Herman, 2015), and a moderating influence of gender and/or personality traits (Uziel, 2007) for future studies to investigate in larger samples of animals.

FUNDING

INSERM, CNRS, UCBL, Institut de Médecine Environnementale, NEURODIS Foundation, ANR-O8-BLAN-0068-1, James S. McDonnell Foundation, LABEX CORTEX-ANR-11-LABX-0042.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ivan Balansard for veterinary care; Clément Hynaux for help with data collection; Gislène Gardechaux for animal care; Frédéric Volland, Roméo Salemme, and Eric Koun for technical and engineering assistance.

REFERENCES

- Allport, F. H. (1924). *Social Psychology*. New York, NY: Houghton Mifflin.
- Bond, C. F., and Titus, L. J. (1983). Social facilitation: a meta-analysis of 241 studies. *Psychol. Bull.* 94, 265–292. doi: 10.1037/0033-2909.94.2.265
- Capitanio, J. P., and Emborg, M. E. (2008). Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* 371, 1126–1135. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60489-4
- Dindo, M., and de Waal, F. B. M. (2007). Partner effects on food consumption in brown capuchin monkeys. *Am. J. Primatol.* 9, 1–9. doi: 10.1002/ajp.20362
- Dindo, M., Whiten, A., and de Waal, F. B. M. (2009). Social facilitation of exploratory foraging behavior in capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am. J. Primatol.* 71, 419–426. doi: 10.1002/ajp.20669
- Ferrari, P. F., Maiolini, C., Addessi, E., Fogassi, L., and Visalberghi, E. (2005). The observation and hearing of eating actions activates motor programs related to eating in macaque monkeys. *Behav. Brain Res.* 161, 95–101. doi: 10.1016/j.bbr.2005.01.009
- Fonseca, R., and Garcia-Marques, T. (2013). Back to basics: socially facilitated situated cognition. *Soc. Cogn.* 31, 147–161. doi: 10.1521/soco.2013.31.2.147
- Guerin, B., and Innes, J. (2009). *Social Facilitation*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Harlow, H. F., and Yudin, H. C. (1933). Social behavior of primates. I. Social facilitation of feeding in the monkey and its relation to attitudes of ascendance and submission. *J. Comp. Psychol.* 16, 171–185. doi: 10.1037/h0071690
- Herman, C. P. (2015). The social facilitation of eating. A review. *Appetite* 86, 61–73. doi: 10.1016/j.appet.2014.09.016
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Monfardini, E., Redouté, J., Hadj-Bouziane, F., Hynaux, C., Fradin, J., Huguet, P., et al. (2015). Others' sheer presence boosts brain activity in the attention (but not the motivation) network. *Cereb. Cortex* bhv067. doi: 10.1093/cercor/bhv067. [Epub ahead of print].
- Rajecki, D. W. (2010). Zajonc, cockroaches, and chickens, c. 1965–1975: a characterization and contextualization. *Emot. Rev.* 2, 320–328. doi: 10.1177/1754073910375477
- Stamm, J. S. (1961). Social facilitation in monkeys. *Psychol. Rep.* 45, 479–484. doi: 10.2466/pr0.1961.8.3.479
- Strauss, B. (2002). Social facilitation in motor tasks: a review of research and theory. *Psychol. Sport Exerc.* 3, 237–256. doi: 10.1016/S1469-0292(01)00019-X
- Stroebe, W. (2012). The truth about triplitt (1898), but nobody seems to care. *Perspect. Psychol. Sci.* 7, 54–57. doi: 10.1177/1745691611427306
- Uziel, L. (2007). Individual differences in the social facilitation effect: a review and meta-analysis. *J. Res. Pers.* 41, 579–601. doi: 10.1016/j.jrp.2006.06.008
- Visalberghi, E., and Addessi, E. (2000). Seeing group members eating a familiar food enhances the acceptance of novel foods in capuchin monkeys. *Anim. Behav.* 60, 69–76. doi: 10.1006/anbe.2000.1425
- Zajonc, R. B. (1965). Social facilitation. *Science* 149, 269–274. doi: 10.1126/science.149.3681.269

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Reynaud, Guedj, Hadj-Bouziane, Meunier and Monfardini. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

2. La facilitation sociale et l'attention dans le temps

Comme nous l'avons décrit précédemment, la présence sociale, de même que la NA, améliore les performances dans différentes tâches cognitives. Nous avons donc, dans une dernière étude, testé l'impact de la présence sociale dans une tâche d'attention temporelle : la tâche de discrimination go/nogo utilisée dans l'étude 3. Cette étude nous permet d'évaluer si le contexte social est capable de mimer l'effet obtenu grâce à une modulation pharmacologique de la transmission noradrénergique.

Méthodes

Quatre singes macaques ont participé à cette étude. Comme présenté dans l'étude 3, dans cette tâche des lettres sont présentées successivement sur un écran, l'animal doit alors détecter l'apparition de la lettre cible parmi des distracteurs afin d'obtenir une récompense. Dans ce protocole, l'animal doit donc répondre par un appui sur l'écran lors de la présentation de la cible (réponse go) et inhiber sa réponse lors de la présentation d'autres lettres, en laissant sa main sur le point de départ (réponse nogo). La fréquence d'apparition de la cible était de 30 % et les animaux obtenaient soit une récompense pour go et les nogo corrects ("reference task", singes LI et CI) soit uniquement pour les go corrects ("outcome value contrast", singes CA et CE). Les animaux ont effectué cette tâche en condition isolée (seul dans la pièce) et en condition sociale (en présence d'un congénère familier). Dans cette étude, les performances des animaux ont été mesurées et analysées de la même façon que dans l'étude 3 : nous avons mesuré les performances des animaux (pourcentage de réponse correcte) et les RTs et nous avons calculé l'index de sensibilité, l'index de biais et la distance à la LOR.

Résultats préliminaires et discussion

Les résultats préliminaires de cette étude montrent : (1) une augmentation de la sensibilité à détecter les cibles chez 3 animaux sur 4 en condition sociale comparée à la condition isolée (figure 19A) (LI : $t_{(55.5)}=-4.9$, $p<0.001$, CI : $t_{(10.3)}=-3.9$, $p=0.002$, CA : $t_{(5)}=-13.1$, $p<0.001$), (2) une modification du biais de réponse chez 2 animaux sur 4 (LI : $t_{(67.4)}=2.5$, $p=0.01$ et CA : $t_{(2.2)}=4.8$, $p=0.03$) et (3) une diminution de la distance à la LOR chez 3 animaux sur 4 (LI : $t_{(6.3)}=5.2$, $p=0.002$, CI : $t_{(10.4)}=4.8$, $p<0.001$, CA : $t_{(3)}=9.9$, $p=0.002$) (figure

19B). Un animal (singe CE) présente un pattern de résultats inverses : une diminution de la sensibilité ($t_{(6.4)}=2.7$, $p=0.03$) et une augmentation de la distance à la LOR ($t_{(7.7)}=-2.3$, $p=0.047$), la présence sociale entraîne donc une inhibition sociale chez cet animal.

En résumé, les résultats montrent que par rapport à la condition isolée, la présence sociale améliore les performances des animaux dans la tâche d'attention soutenue chez 3 sur 4 des animaux testés et détériore les performances chez un animal. Cette différence entre les animaux (facilitation vs. inhibition) peut être liée au degré de familiarité des animaux (sujet et congénère), mesuré par le rapport : années de partage d'habitat/ âge des animaux (**Annexe 2a**, [Monfardini et al. 2017](#)). Le singe CE, qui montre une inhibition sociale, était en effet en présence d'un congénère peu familier (ils ne partagent pas le même habitat), contrairement aux 3 autres animaux, qui eux montrent une facilitation sociale.

En conclusion, la simple présence d'un congénère entraîne une amélioration des performances, en ajustant la sensibilité et le biais de réponse dans une tâche d'attention soutenue chez la majorité des animaux. Ces résultats sont semblables à ceux observés suite à une augmentation de la transmission noradrénergique (étude 3), ce qui pourrait suggérer soit un mécanisme d'action commun à la NA et à la facilitation sociale, soit que la présence sociale agit en modifiant la transmission noradrénergique. Une étude récente a montré que la présence sociale diminue le temps de réponse dans une tâche de recherche visuelle chez l'Homme. De plus, les auteurs ont montré que le diamètre pupillaire est augmenté en condition sociale comparée à la condition isolée, suggérant que la simple présence est capable de moduler l'éveil, potentiellement en modulant le système noradrénergique ([Liu and Yu 2017](#)). D'autres études sont nécessaires afin de vérifier s'il existe un lien entre le contexte social et le système noradrénergique.

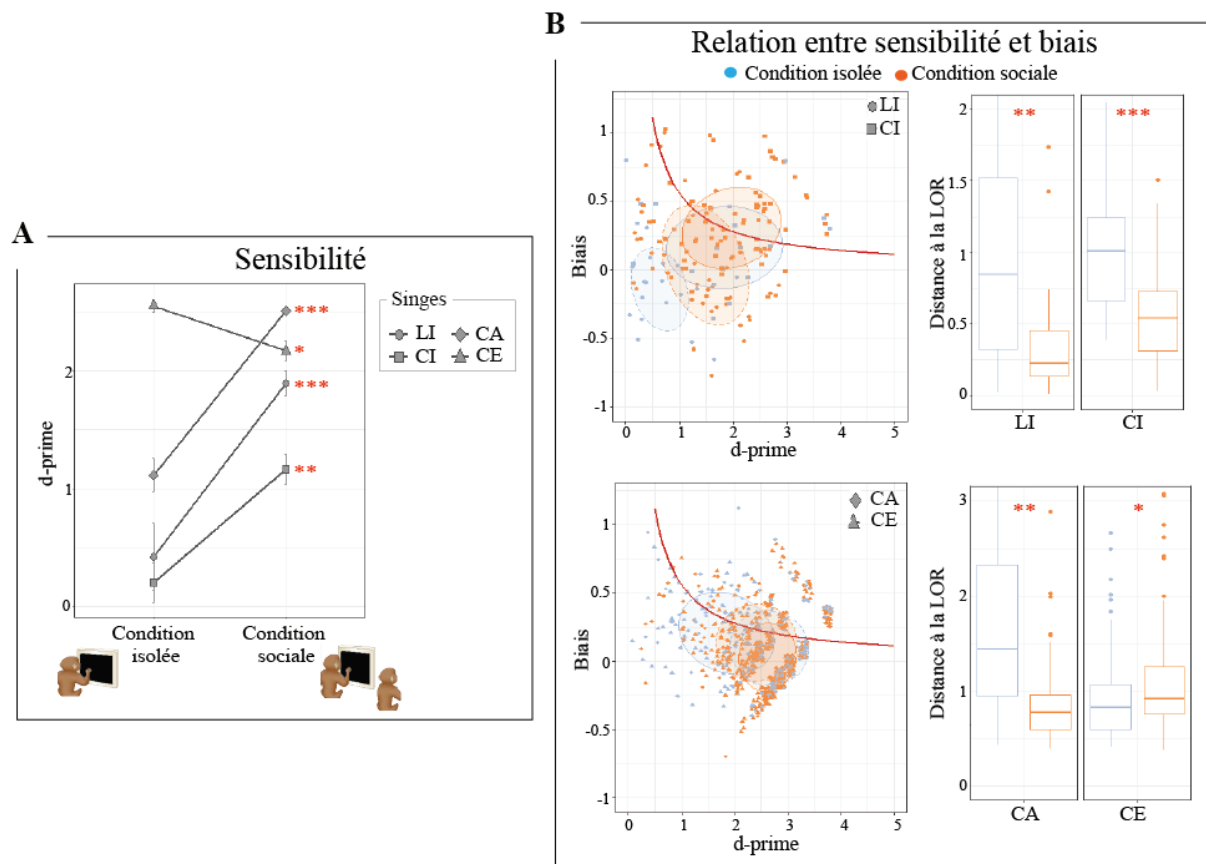


Figure 19. Effet de la présence sociale dans une tâche de discrimination go/nogo. A : Index de sensibilité (moyenne + /- SEM) en fonction du contexte social. **B :** Illustration de la relation entre la sensibilité et le biais. La ligne rouge représente la LOR, chaque point représente le d-prime et le c moyen pour chaque bloc, chaque contexte social et chaque singe. Les ellipses entourant les points ont été calculées avec un intervalle de confiance de 0,5. Les boîtes à moustaches adjacentes à droite représentent la distance euclidienne à la LOR pour chaque contexte social et chaque singe. *: p-value<0.05; **:p-value < 0.01; ***:p-value < 0.001.

Bibliographie

- Adams LM, Foote SL. 1988. Effects of locally infused pharmacological agents on spontaneous and sensory-evoked activity of locus coeruleus neurons. *Brain Res Bull.* 21:395–400.
- Adams R, Lambert G, Lance JW. 1989. Stimulation of brainstem nuclei in the cat: Effect on neuronal activity in the primary visual cortex of relevance to cerebral blood flow and migraine. *Cephalalgia.* 9:107–118.
- Addessi E, Visalberghi E. 2001. Social facilitation of eating novel food in tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*): input provided by group members and responses affected in the observer. *Anim Cogn.* 4:297–303.
- Adhikari A, Topiwala MA, Gordon JA. 2010. Synchronized Activity between the Ventral Hippocampus and the Medial Prefrontal Cortex during Anxiety. *Neuron.* 65:257–269.
- Adler CM, Sax KW, Holland SK, Schmithorst V, Rosenberg L, Strakowski SM. 2001. Changes in neuronal activation with increasing attention demand in healthy volunteers: An fMRI study. *Synapse.* 42:266–272.
- Agnati LF, Leo G, Zanardi A, Genedani S, Rivera A, Fuxe K, Guidolin D. 2006. Volume transmission and wiring transmission from cellular to molecular networks: History and perspectives. *Acta Physiol.* 187:329–344.
- Agster KL, Mejias-Aponte CA, Clark BD, Waterhouse BD. 2013. Evidence for a regional specificity in the density and distribution of noradrenergic varicosities in rat cortex. *J Comp Neurol.* 521:2195–2207.
- Allport FH. 1924. *Social Psychology.* Houghton Mifflin.
- Amaral DG, Sinnamon HM. 1977. THE LOCUS COERULEUS : NEUROBIOLOGY OF A CENTRAL NORADRENERGIC NUCLEUS Russell (1955) reviewed and extended the study of the comparative anatomy of this of a streak of blue-black substance in the floor of the fourth ventricle of man . The tract of the fi. 9:147–196.
- Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol.* 296:65–113.
- Aoki C, Venkatesan C, Kurose H. 1998. Noradrenergic Modulation of the Prefrontal Cortex as Revealed by Electron Microscopic Immunocytochemistry. *Adv Pharmacol.* 42:777–780.
- Arcizet F, Mirpour K, Bisley JW. 2011. A Pure Salience Response in Posterior Parietal Cortex. *Cereb Cortex (New York, NY).* 21:2498.
- Armstrong KM, Fitzgerald JK, Moore T. 2006. Changes in Visual Receptive Fields with Microstimulation of Frontal Cortex. *Neuron.* 50:791–798.
- Arnsten AFT. 2000. Through the Looking Glass: Differential Noradrenergic Modulation of Prefrontal Cortical Function. *Neural Plast.* 7:133–146.
- Arnsten AFT. 2007. Catecholamine and Second Messenger Influences on Prefrontal Cortical Networks of “Representational Knowledge”: A Rational Bridge between Genetics and the Symptoms of Mental Illness. *Cereb Cortex.* 17:i6–i15.

- Arnsten AFT. 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci.* 10:410–422.
- Arnsten AFT. 2010. The use of α -2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother.* 10:1595–1605.
- Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS. 1984. Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res.* 306:9–18.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012a. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron.* 76:223–239.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012b. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron.* 76:223–239.
- Astafiev S V, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, Van Essen DC, Corbetta M. 2003. Functional Organization of Human Intraparietal and Frontal Cortex for Attending, Looking, and Pointing.
- Aston-Jones G, Bloom F. 1981a. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1.
- Aston-Jones G, Bloom FE. 1981b. Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neurosci.* 1:887–900.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005a. An Integrative Theory of Locus Coeruleus-Norepinephrine Function: Adaptive Gain and Optimal Performance.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005b. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-jones G, Foote S. 1985. The Locus Coeruleus Behavioral functions of locus coeruleus derived from cellular attributes, *Physiological Psychology.*
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309–1320.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P. 1997. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience.* 80:697–715.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. 1994. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci.* 14:4467–4480.
- Aston-Jones G, Shipley MT, Chouvet G, Ennis M, van Bockstaele E, Pieribone V, Shiekhhattar R, Akaoka H, Drolet G, Astier B, Charléty P, Valentino RJ, Williams JT. 1991. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res.* 88:47–75.
- Aston-Jones G, Waterhouse B. 2016. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res.*
- Awh E, Jonides J. 2001. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci.* 5:119–126.
- Awh E, Vogel EK, Oh SH. 2006. Interactions between attention and working memory. *Neuroscience.* 139:201–208.
- Baghdoyan HA. 1997. Location and quantification of muscarinic receptor subtypes in rat pons:

- implications for REM sleep generation. *Am J Physiol Soc.* 273:R896–R904.
- Baghdoyan HA, Mallios VJ, Duckrow RB, C MD. 1994. Localization of muscarinic receptor subtypes in brain stem areas regulating sleep. *Neuroreport.* 5:1631–1634.
- Bari A, Aston-Jones G, Bari A. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology.* 64:53–64.
- Barkley R a. 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 121:65–94.
- Baron RM, Kenny D a. 1986. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol.* 51:1173–1182.
- Bastos AM, Vezoli J, Bosman CA, Schoffelen J-M, Oostenveld R, Dowdall JR, De Weerd P, Kennedy H, Fries P. 2015. Visual Areas Exert Feedforward and Feedback Influences through Distinct Frequency Channels. *Neuron.* 85:390–401.
- Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M. 2012. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab.* 32:2135–2145.
- Bellani M, Brambilla P. 2008. The use and meaning of the continuous performance test in schizophrenia. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 17:188–191.
- Berridge C., Wifler K. 2000. Contrasting effects of noradrenergic β -receptor blockade within the medial septal area on forebrain electroencephalographic and behavioral activity state in anesthetized and unanesthetized rat. *Neuroscience.* 97:543–552.
- Berridge CW. 2008. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Res Rev.* 58:1–17.
- Berridge CW, Abercrombie ED. 1999. Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis. *Neuroscience.* 93:1263–1270.
- Berridge CW, Foote SL. 1991. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J Neurosci.* 11:3135–3145.
- Berridge CW, Page ME, Valentino RJ, Foote SL. 1993. Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience.* 55:381–393.
- Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, McGaughy JA, Spencer RC, Devilbiss DM, Waterhouse BD. 2012. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic α_1 - and α_2 -receptors. *Biol Psychiatry.* 71:467–473.
- Berridge CW, Spencer RC. 2016a. Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 1641:189–196.
- Berridge CW, Spencer RC. 2016b. Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 1641:189–196.
- Berridge CW, Waterhouse BD. 2003. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev.* 42:33–84.
- Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, Watson CL, Stephens M, Walsh CM, Kramer JH. 2016. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures.

- Neuropsychologia. 85:100–109.
- Bezdudnaya T, Castro-Alamancos MA. 2014. Neuromodulation of whisking related neural activity in superior colliculus. *J Neurosci*. 34:7683–7695.
- Biederman J, Spencer T. 1999. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 46:1234–1242.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 33:1–21.
- Bisley JW, Mirpour K. 2019a. The neural instantiation of a priority map. *Curr Opin Psychol*. 29:108–112.
- Bisley JW, Mirpour K. 2019b. The neural instantiation of a priority map. *Curr Opin Psychol*. 29:108–112.
- Blakely RD, De Felice LJ, Hartzell HC. 1994. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*. 196:263–281.
- Bond CF, Titus LJ. 1983. Social facilitation: A meta-analysis of 241 studies. *Psychol Bull*. 94:265–292.
- Borji A, Itti L. 2013. State-of-the-art in visual attention modeling. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 35:185–207.
- Borji A, Sihite DN, Itti L. 2013. Quantitative Analysis of Human: Model Agreement in Visual Saliency Modeling-A Comparative Study. *IEEE Trans Image Process*. 22:55–69.
- Bosman CA, Schoffelen J-M, Brunet N, Oostenveld R, Bastos AM, Womelsdorf T, Rubehn B, Stieglitz T, De Weerd P, Fries P. 2012. Attentional stimulus selection through selective synchronization between monkey visual areas. *Neuron*. 75:875–888.
- Bouret S. 2019. Locus Coeruleus, Noradrenaline, and Behavior: Network Effect, Network Effects? *Neuron*. 103:554–556.
- Bouret S, Ravel S, Richmond BJ. 2012. Complementary neural correlates of motivation in dopaminergic and noradrenergic neurons of monkeys. *Front Behav Neurosci*. 6:40.
- Bouret S, Richmond BJ. 2009. Relation of locus coeruleus neurons in monkeys to Pavlovian and operant behaviors. *J Neurophysiol*. 101:898–911.
- Bouret S, Richmond BJ. 2015. Sensitivity of locus ceruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 35:4005–4014.
- Bouret S, Sara SJ. 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci*. 20:791–802.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci*. 28:574–582.
- Bouthenet ML, Martres MP, Sales N, Schwartz JC. 1987. A detailed mapping of dopamine D-2 receptors in rat central nervous system by autoradiography with [125I]iodosulpride. *Neuroscience*. 20:117–155.
- Bradshaw SE, Agster KL, Waterhouse BD, Mcgaughy JA. 2016. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: The basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res*. 1641:245–257.

- Bradshaw SE, Agster KL, Waterhouse BD, McGaughy JA. 2016. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: The basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res.* 1641:245–257.
- Brown VJ, Tait DS. 2015. *Attentional Set-Shifting Across Species*. Springer, Cham. p. 363–395.
- Bruce N, Tsotsos J. 2006. Saliency based on information maximization. *Adv Neural Inf Process Syst* 18. 18:155–162.
- Brun P, Gonon F, Buda M, Revoyet G. 1993. *in Vivo* Noradrenaline Release Evoked in the Nucleus By Locus Coeruleus Activation : an electrochemical study. 52.
- Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Chokron S, Tang C, Wei T, Byne W. 2006. Thalamocortical circuits: fMRI assessment of the pulvinar and medial dorsal nucleus in normal volunteers. *Neurosci Lett.* 404:282–287.
- Buffalari DM, Grace AA. 2007. Noradrenergic Modulation of Basolateral Amygdala Neuronal Activity: Opposing Influences of α -2 and β Receptor Activation. *J Neurosci.* 27:12358–12366.
- Buschman TJ, Kastner S. 2015. From Behavior to Neural Dynamics: An Integrated Theory of Attention. *Neuron.* 88:127–144.
- Buschman TJ, Miller EK. 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science.* 315:1860–1862.
- Buschman TJ, Miller EK. 2010. Shifting the spotlight of attention: evidence for discrete computations in cognition. *Front Hum Neurosci.* 4:194.
- Buschman TJ, Miller EK. 2014. Goal-direction and top-down control. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci.* 369.
- Bush G, Holmes J, Shin LM, Surman C, Makris N, Mick E, Seidman LJ, Biederman J. 2013. Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 211:88–91.
- Buxbaum LJ, Ferraro MK, Veramonti T, Farne A, Whyte J, Ladavas E, Frassinetti F, Coslett HB. 2004. Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology.* 62:749–756.
- Bylund DB, Blaxall HS, Iversen LJ, Caron MG, Lefkowitz RJ, Lomasney JW. 1992. Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes with subtypes identified by molecular cloning. *Mol Pharmacol.* 42.
- Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Trendelenburg U. 1994. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev.* 46:121–136.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 27:699–711.
- Cain RE, Wasserman MC, Waterhouse BD, McGaughy JA. 2011a. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci.* 1:552–559.
- Cain RE, Wasserman MC, Waterhouse BD, McGaughy JA. 2011b. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci.* 1:552–559.

- Callahan PM, Plagenhoef MR, Blake DT, Terry A V. 2019. Atomoxetine improves memory and other components of executive function in young-adult rats and aged rhesus monkeys. *Neuropharmacology*.
- Carello CD, Krauzlis RJ. 2004. Manipulating intent: evidence for a causal role of the superior colliculus in target selection. *Neuron*. 43:575–583.
- Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, Deisseroth K, de Lecea L. 2010. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci*. 13:1526–1533.
- Castro-Alamancos MA. 2002a. Role of thalamocortical sensory suppression during arousal: focusing sensory inputs in neocortex. *J Neurosci*. 22:9651–9655.
- Castro-Alamancos MA. 2002b. Properties of Primary Sensory (Lemniscal) Synapses in the Ventrobasal Thalamus and the Relay of High-Frequency Sensory Inputs. *J Neurophysiol*. 87:946–953.
- Castro-Alamancos MA, Gulati T. 2014. Neuromodulators produce distinct activated states in neocortex. *J Neurosci*. 34:12353–12367.
- Cavanagh JF, Frank MJ. 2014. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*. 18:414–421.
- Cedarbaum JM, Aghajanian GK. 1978. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol*. 178:1–15.
- Chamba G, Weissmann D, Rousset C, Renaud B, Pujol JF. 1991. Distribution of alpha-1 and alpha-2 binding sites in the rat locus coeruleus. *Brain Res Bull*. 26:185–193.
- Chamberlain SR, del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. 2007. Atomoxetine Improved Response Inhibition in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 62:977–984.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. 2009. Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation During Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*. 65:550–555.
- Chandler D, Waterhouse BD. 2012. Evidence for broad versus segregated projections from cholinergic and noradrenergic nuclei to functionally and anatomically discrete subregions of prefrontal cortex. *Front Behav Neurosci*. 6:20.
- Chandler DJ. 2016. Evidence for a specialized role of the locus coeruleus noradrenergic system in cortical circuitries and behavioral operations. *Brain Res*. 1641:197–206.
- Chandler DJ, Gao W-J, Waterhouse BD. 2014. Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proc Natl Acad Sci*. 111:6816–6821.
- Chandler DJ, Lamperski CS, Waterhouse BD. 2013. Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Res*. 1522:38–58.
- Chandler DJ, Waterhouse D, Wen-jun G. 2014. New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. *Front Neural Circuits*. 8:53.

- Charney DS, Grillon C, Bremner JD. 1998a. The Neurobiological Basis of Anxiety and Fear: Circuits, Mechanisms, and Neurochemical Interactions (Part I). *Neurosci.* 4:35–44.
- Charney DS, Grillon CCG, Bremner JD. 1998b. The Neurobiological Basis of Anxiety and Fear: Circuits, Mechanisms, and Neurochemical Interactions (Part II). *Neurosci.* 4:122–132.
- Chica AB, Martín-Arévalo E, Botta F, Lupiáñez J. 2014. The Spatial Orienting paradigm: How to design and interpret spatial attention experiments. *Neurosci Biobehav Rev.* 40:35–51.
- Civantos Calzada B, Aleixandre de Artiñano A. 2001. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 44:195–208.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. 1989. Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia.* 27:131–139.
- Clark K, Squire RF, Merrikhi Y, Noudoost B. 2015. Visual attention: Linking prefrontal sources to neuronal and behavioral correlates. *Prog Neurobiol.* 132:59–80.
- Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G. 2004. Phasic Activation of Monkey Locus Ceruleus Neurons by Simple Decisions in a Forced-Choice Task. *J Neurosci.* 24:9914–9920.
- Clewett D, Sakaki M, Huang R, Nielsen SE, Mather M. 2017. Arousal amplifies biased competition between high and low priority memories more in women than in men: The role of elevated noradrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology.* 80:80–91.
- Clewett D V, Huang R, Velasco R, Lee T-H, Mather M. 2018. Locus Coeruleus Activity Strengthens Prioritized Memories Under Arousal. *J Neurosci.* 38:1558–1574.
- Cohen JD, Castro-Alamancos MA. 2010. Behavioral State Dependency of Neural Activity and Sensory (Whisker) Responses in Superior Colliculus. *J Neurophysiol.* 104:1661–1672.
- Cohen Z, Molinatti G, Hamel E. 1997. Astroglial and Vascular Interactions of Noradrenaline Terminals in the Rat Cerebral Cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 17:894–904.
- Cope ZA, Vazey EM, Floresco SB, Aston Jones GS. 2019. DREADD-mediated modulation of locus coeruleus inputs to mPFC improves strategy set-shifting. *Neurobiol Learn Mem.* 161:1–11.
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. 1991. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci.* 11:2383–2402.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron.* 58:306–324.
- Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3:201–215.
- Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. 1989. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res.* 29:65–85.
- Coull JT. 1998. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol.* 55:343–361.
- Coull JT, Büchel C, Friston KJ, Frith CD. 1999. Noradrenergically Mediated Plasticity in a Human

- Attentional Neuronal Network. *Neuroimage*. 10:705–715.
- Coull JT, Frackowiak RSJ, Frith CD. 1998. Monitoring for target objects: activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. *Neuropsychologia*. 36:1325–1334.
- Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ, Grasby PM. 1996. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*. 34:1085–1095.
- Coull JT, Jones MEP, Egan TD, Frith CD, Maze M. 2004. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: Selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage*. 22:315–322.
- Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. 1995. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology (Berl)*. 120:322–332.
- Coull JT, Nobre AC, Frith CD. 2001. The Noradrenergic 2 Agonist Clonidine Modulates Behavioural and Neuroanatomical Correlates of Human Attentional Orienting and Alerting. *Cereb Cortex*. 11:73–84.
- Cubillo A, Smith AB, Barrett N, Giampietro V, Brammer M, Simmons A, Rubia K. 2014. Drug-specific laterality effects on frontal lobe activation of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder boys during working memory. *Psychol Med*. 44:633–646.
- Cutrell EB, Marrocco RT. 2002. Electrical microstimulation of primate posterior parietal cortex initiates orienting and alerting components of covert attention. *Exp Brain Res*. 144:103–113.
- Danziger S, Ward R, Owen V, Rafal R. 2002. The effects of unilateral pulvinar damage in humans on reflexive orienting and filtering of irrelevant information. *Behav Neurol*. 13:95–104.
- Datta D, Yang S, Galvin V, Solder J, Luo F, Morozov YM, Duque A, Rakic P, Arnsten A, Wang M. 2019. Noradrenergic α 1-Adrenoceptor Actions in the Primate Dorsolateral Prefrontal. *J Neurosci*. 39:2722–2734.
- Dayan P, Yu AJ. 2006. Phasic norepinephrine: A neural interrupt signal for unexpected events. *Netw Comput Neural Syst* December. 17:335–350.
- de Haes JIU, Maguire RP, Jager PL, Paans AMJ, den Boer JA. 2007. Methylphenidate-induced activation of the anterior cingulate but not the striatum: A [15 O]H $_2$ O PET study in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 28:625–635.
- Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*. 18:193–222.
- Devauges V, Sara SJ. 1990. Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behav Brain Res*. 39:19–28.
- Devilbiss D, Waterhouse D. 2000. Norepinephrine exhibits two distinct profiles of action on sensory cortical neuron responses to excitatory synaptic stimuli. *Synapse*. 37:273.
- Devilbiss DM, Waterhouse BD. 2004. The Effects of Tonic Locus Ceruleus Output on Sensory- Evoked Responses of Ventral Posterior Medial Thalamic and Barrel Field Cortical Neurons in the Awake Rat. *J Neurosci*. 24:10773–10785.
- Devoto P, Flore G, Saba P, Fa M, Gessa GL. 2005. Stimulation of the locus coeruleus elicits noradrenaline and dopamine release in the medial prefrontal and parietal cortex. *J Neurochem*. 92:368–374.

- Dindo M, Whiten A, de Waal FBM. 2009. Social facilitation of exploratory foraging behavior in capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol.* 71:419–426.
- Dong J, Chen X, Cui M, Yu X, Pang Q, Sun J. 2012. Beta2-Adrenergic Receptor and Astrocyte Glucose Metabolism. *J Mol Neurosci.* 48:456–463.
- Dragone A, Lasaponara S, Pinto M, Rotondaro F, Luca M De, Doricchi F. 2018. Expectancy modulates pupil size during endogenous orienting of spatial attention. *CORTEX.* 102:57–66.
- Ebitz RB, Platt ML. 2015. Neuronal activity in primate dorsal anterior cingulate cortex signals task conflict and predicts adjustments in pupil-linked arousal. *Neuron.* 85:628–640.
- Eckstein MP, Mack SC, Liston DB, Bogush L, Menzel R, Krauzlis RJ. 2013. Rethinking human visual attention: spatial cueing effects and optimality of decisions by honeybees, monkeys and humans. *Vision Res.* 85:5–19.
- Edeline J-M, Manunta Y, Hennevin E. 2011. Induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex and auditory thalamus neurons by locus coeruleus stimulation. *Hear Res.* 274:75–84.
- Edwards SB, Ginsburgh CL, Henkel CK, Stein BE. 1979. Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat. *J Comp Neurol.* 184:309–329.
- Egeth HE, Yantis S. 1997. Visual attention: control, representation, and time course. *Annu Rev Psychol.* 48:269–297.
- Ekstrom LB, Roelfsema PR, Arsenault JT, Bonmassar G, Vanduffel W. 2008. Bottom-up dependent gating of frontal signals in early visual cortex. *Science.* 321:414–417.
- Engel AK, Fries P, Singer W. 2001. Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top–down processing. *Nat Rev Neurosci.* 2:704–716.
- Esterman M, Liu G, Okabe H, Reagan A, Thai M, DeGutis J. 2015. Frontal eye field involvement in sustaining visual attention: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 111:542–548.
- Euler US v. 1946. The presence of a sympathomimetic substance in extracts of mammalian heart. *J Physiol.* 105:38–44.
- Fahrig T. 1993. Receptor subtype involved and mechanism of norepinephrine-induced stimulation of glutamate uptake into primary cultures of rat brain astrocytes. *Glia.* 7:212–218.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. 2002. Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *J Cogn Neurosci.* 14:340–347.
- Färber K, Pannasch U, Kettenmann H. 2005. Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Mol Cell Neurosci.* 29:128–138.
- Favero M, Varghese G, Castro-Alamancos MA. 2012. The state of somatosensory cortex during neuromodulation. *J Neurophysiol.* 108:1010–1024.
- Fecteau JH, Bell AH, Munoz DP. 2004. Neural Correlates of the Automatic and Goal-Driven Biases in Orienting Spatial Attention. *J Neurophysiol.* 92:1728–1737.
- Fecteau JH, Munoz DP. 2006. Salience , relevance , and firing : a priority map for target selection. 10.

- Ferrari PF, Maiolini C, Addessi E, Fogassi L, Visalberghi E. 2005. The observation and hearing of eating actions activates motor programs related to eating in macaque monkeys. *Behav Brain Res.* 161:95–101.
- Ferry B, Magistretti PJ, Pralong E. 1997. Noradrenaline Modulates Glutamate-mediated Neurotransmission in the Rat Basolateral Amygdala. *In Vitro.* 9:1356–1364.
- Fiebelkorn IC, Kastner S. 2019. A Rhythmic Theory of Attention. *Trends Cogn Sci.* 23:87–101.
- Florin-Lechner SM, Druhan JP, Aston-Jones G, Valentino RJ. 1996. Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus. *Brain Res.* 742:89–97.
- Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. 1980. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 77:3033–3037.
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev.* 63:844–914.
- Foote SL, Freedman R, Oliver PA. 1975. EFFECTS OF PUTATIVE NEUROTRANSMITTERS ON NEURONAL Micropipettes and chemicals. *Brain Res.* 86:229–242.
- Fortenbaugh FC, DeGutis J, Esterman M. 2017. Recent theoretical, neural, and clinical advances in sustained attention research. *Ann N Y Acad Sci.* 1396:70–91.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci.* 9:474–480.
- Fries P. 2015. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron.* 88:220–235.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. 2001. Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention. *Science (80-).* 291:1560–1563.
- Fujita H, Tanaka J, Maeda N, Sakanaka M. 1998. Adrenergic agonists suppress the proliferation of microglia through β 2-adrenergic receptor. *Neurosci Lett.* 242:37–40.
- Galloway AT, Addessi E, Frigaszy DM, Visalberghi E. 2005. Social Facilitation of Eating Familiar Food in Tufted Capuchins (*Cebus apella*): Does it Involve Behavioral Coordination? *Int J Primatol.* 26:181–189.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. 2010. Methylphenidate and Atomoxetine Enhance Prefrontal Function Through α 2-Adrenergic and Dopamine D1 Receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49:1011–1023.
- Gatter KC, Powell TPS. 1977. The projection of the locus coeruleus upon the neocortex in the macaque monkey. *Neuroscience.* 2:441–445.
- Geen RG, Gange JJ. 1977. Drive theory of social facilitation: Twelve years of theory and research. *Psychol Bull.* 84:1267–1288.
- Gelbard-sagiv H, Magidov E, Gelbard-sagiv H, Magidov E, Sharon H, Hendler T, Nir Y. 2018. Noradrenaline Modulates Visual Perception and Late Article Noradrenaline Modulates Visual Perception and Late Visually Evoked Activity. *Curr Biol.* 28:2239–2249.e5.
- Gelbard-Sagiv H, Magidov E, Sharon H, Hendler T, Nir Y. 2018. Noradrenaline Modulates Visual Perception and Late Visually Evoked Activity. *Curr Biol.* 28:1–11.

- Geva R, Zivan M, Warsha A, Olchik D. 2013. Alerting, orienting or executive attention networks: differential patters of pupil dilations. *Front Behav Neurosci.* 7:145.
- Gevins A, Cutillo B. 1993. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 87:128–143.
- Gibson BS, Scheutz M, Davis GJ. 2009. Symbolic control of visual attention: Semantic constraints on the spatial distribution of attention. *Attention, Perception, Psychophys.* 71:363–374.
- Giltsbach R, Hein L. 2012. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol.* 165:90–102.
- Gilzenrat MS, Nieuwenhuis S, Jepma M, Cohen JD. 2010. Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 10:252–269.
- Glaholt MG, Reingold EM. 2012. Direct control of fixation times in scene viewing: Evidence from analysis of the distribution of first fixation duration. *Vis cogn.* 20:605–626.
- Goldberg ME, Bisley J, Powell KD, Gottlieb J, Kusunoki M. 2002. The Role of the Lateral Intraparietal Area of the Monkey in the Generation of Saccades and Visuospatial Attention. *Ann N Y Acad Sci.* 956:205–215.
- Goldberg ME, Bisley JW, Powell KD, Gottlieb J. 2006. Saccades, salience and attention: the role of the lateral intraparietal area in visual behavior. *Prog Brain Res.* 155 B:157–175.
- Goldman-Rakic PS. 1995. Cellular Basis of Working Memory Review, *Neuron.*
- Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Gallager DW. 1990. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci.* 10:2125–2138.
- Gottlieb J. 2002. Parietal mechanisms of target representation. *Curr Opin Neurobiol.* 12:134–140.
- Gottlieb JP, Kusunoki M, Goldberg ME. 1998. The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature.* 391:481–484.
- Govindaiah G, Cox CL. 2006. Excitatory actions of synaptically released catecholamines in the rat lateral geniculate nucleus. *Neuroscience.* 137:671–683.
- Green DM, Swets JA. 1966. *Signal Detection Theory and Psychophysics.* John Wiley and Sons.
- Greene CM, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. 2009a. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia.* 47:591–594.
- Greene CM, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. 2009b. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia.* 47:591–594.
- Grefkes C, Fink GR. 2005. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat.* 207:3–17.
- Gregoriou GG, Gotts SJ, Zhou H, Desimone R. 2009. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science.* 324:1207–1210.
- Grosbras M-H, Paus T. 2003. Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field facilitates visual awareness. *Eur J Neurosci.* 18:3121–3126.

- Grzanna R, Molliver ME. 1980. The locus coeruleus in the rat: An immunohistochemical delineation. *Neuroscience*. 5:21–40.
- Guedj C, Meunier D, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2017. Could LC-NE-Dependent Adjustment of Neural Gain Drive Functional Brain Network Reorganization? *Neural Plast*. 2017:1–12.
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2017. Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest. *Cereb Cortex*. 27:4691–4700.
- Guerin B, Innes J. 2009. *Social Facilitation*. Cambridge University Press.
- Guillery RW. 1995. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J Anat*. 187 (Pt 3):583–592.
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: A viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *Neuroimage*. 86:536–543.
- Hajós M, Hoffmann WE, Robinson DD, Yu JH, Hajós-Korcsok É. 2003. Norepinephrine but not Serotonin Reuptake Inhibitors Enhance Theta and Gamma Activity of the Septo-Hippocampal System. *Neuropsychopharmacology*. 28:857–864.
- Hamel E. 2006. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 100:1059–1064.
- Hamood AW, Marder E. 2014. Animal-to-Animal Variability in Neuromodulation and Circuit Function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 79:21–28.
- Hannula DE, Simons DJ, Cohen NJ. 2005. Imaging implicit perception: Promise and pitfalls. *Nat Rev Neurosci*. 6:247–255.
- Harel J, Koch C, Perona P. 2006. Graph-Based Visual Saliency. *Neural Inf Process Syst*. 19:545:552.
- Hart AB, de Wit H, Palmer AA. 2012. Genetic factors modulating the response to stimulant drugs in humans. *Curr Top Behav Neurosci*. 12:537–577.
- Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. 2012. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 36:2248–2256.
- Hassani SA, Oemisch M, Balcarras M, Westendorff S, Ardid S, Van Der Meer MA, Tiesinga P, Womelsdorf T. 2017. A computational psychiatry approach identifies how alpha-2A noradrenergic agonist Guanfacine affects feature-based reinforcement learning in the macaque. *Sci Rep*. 7:1–19.
- Hasselmo ME, Linster C, Patil M, Ma D, Cekic M. 1997. Noradrenergic Suppression of Synaptic Transmission May Influence Cortical Signal-to-Noise Ratio. *J Neurophysiol*. 77:3326–3339.
- Hauck M, Lorenz J, Engel AK. 2007. Attention to Painful Stimulation Enhances γ -Band Activity and Synchronization in Human Sensorimotor Cortex. *J Neurosci*. 27:9270–9277.
- Hein L. 2006. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res*. 326:541–551.
- Henderson JM, Nuthmann A, Luke SG. 2012. Eye Movement Control During Scene Viewing: Immediate Effects of Scene Luminance on Fixation Durations.
- Henderson JM, Weeks PA, Hollingworth A. 1999. The effects of semantic consistency on eye movements

- during complex scene viewing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 25:210–228.
- Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jardanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch U-K, Kummer MP. 2010. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:6058–6063.
- Hermans EJ, van Marle HJF, Ossewaarde L, Henckens MJAG, Qin S, van Kesteren MTR, Schoots VC, Cousijn H, Rijpkema M, Oostenveld R, Fernandez G. 2011. Stress-Related Noradrenergic Activity Prompts Large-Scale Neural Network Reconfiguration. *Science* (80-). 334:1151–1153.
- Hernaus D, Casales Santa MM, Offermann JS, Van Amelsvoort T. 2017. Noradrenaline transporter blockade increases fronto-parietal functional connectivity relevant for working memory. *Eur Neuropsychopharmacol.* 27:399–410.
- Hertz L, Lovatt D, Goldman SA, Nedergaard M. 2010. Adrenoceptors in brain: cellular gene expression and effects on astrocytic metabolism and $[Ca(2+)]_i$. *Neurochem Int.* 57:411–420.
- Heynen AJ, Sainsbury RS. 1991. Alpha 2-noradrenergic modulation of hippocampal theta activity. *Brain Res Bull.* 26:29–36.
- Hirata A, Aguilar J, Castro-Alamancos MA. 2006. Noradrenergic Activation Amplifies Bottom-Up and Top-Down Signal-to-Noise Ratios in Sensory Thalamus. *J Neurosci.* 26:4426–4436.
- Hobson J, McCarley R, Wyzinski P. 1975. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* (80-). 189:55–58.
- Höffken O, Lenz M, Höckelmann N, Dinse HR, Tegenthoff M. 2012. Noradrenergic modulation of human visual cortex excitability assessed by paired-pulse visual-evoked potentials. *Neuroreport.* 23:707–711.
- Holets V. 1988. Locus Coeruleus Neurons in the Rat Projections To the Spinal Cord , Cerebral. 24:893–906.
- Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. 2000. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci.* 3:284–291.
- Horvath TL, Peyron C, Diano S, Ivanov A, Aston-Jones G, Kilduff TS, van Den Pol AN. 1999. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J Comp Neurol.* 415:145–159.
- Huang CC, Hsu KS, Gean PW. 1996. Isoproterenol potentiates synaptic transmission primarily by enhancing presynaptic calcium influx via P- and/or Q-type calcium channels in the rat amygdala. *J Neurosci.* 16:1026–1033.
- Huang H-P, Zhu F-P, Chen X-W, Xu Z-QD, Zhang CX, Zhou Z. 2012. Physiology of quantal norepinephrine release from somatodendritic sites of neurons in locus coeruleus. *Front Mol Neurosci.* 5:29.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc London.* 198:1–59.
- Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH. 1987. 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.

- Husain M, Rorden C. 2003. Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nat Rev Neurosci.* 4:26–36.
- Husain M, Shapiro K, Martin J, Kennard C. 1997. Abnormal temporal dynamics of visual attention in spatial neglect patients. *Nature.* 385:154–156.
- Hussain CA, Saraswathi B. 2017. IMAGE RETRIEVAL USING GRAPH BASED VISUAL SALIENCY. *Int Res J Eng Technol.*
- Ibos G, Duhamel J-R, Ben Hamed S. 2013. A functional hierarchy within the parietofrontal network in stimulus selection and attention control. *J Neurosci.* 33:8359–8369.
- Ibos G, Duhamel J-R, Hamed S Ben. 2013. A Functional Hierarchy within the Parietofrontal Network in Stimulus Selection and Attention Control. *J Neurosci.* 33:8359–8369.
- Ipata AE, Gee AL, Gottlieb J, Bisley JW, Goldberg ME. 2006. LIP responses to a popout stimulus are reduced if it is overtly ignored. *Nat Neurosci.* 9:1071–1076.
- Itti L, Baldi P. 2005. A principled approach to detecting surprising events in video. *Proc - 2005 IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognition, CVPR 2005.* 1:631–637.
- Itti L, Koch C, Niebur E. 1998. A Model of Saliency-Based Visual Attention for Rapid Scene Analysis. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 20:1254–1259.
- Jahn CI, Gilardeau S, Varazzani C, Blain B, Sallet J, Walton ME, Bouret S. 2018. Dual contributions of noradrenaline to behavioural flexibility and motivation. *Psychopharmacology (Berl).* 235:2687–2702.
- Jepma M, Nieuwenhuis S. 2011. Pupil Diameter Predicts Changes in the Exploration-Exploitation Trade-off : Evidence for the Adaptive Gain Theory . Pupil Diameter Predicts Changes in the Exploration – Exploitation Trade-off : Evidence for the Adaptive Gain Theory. *J Cogn Neurosci.* 23:1587–1596.
- Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. 1998. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience.* 83:63–79.
- Jones BE. 1991. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience.* 40:637–656.
- Jones BE. 2004. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. In: *Progress in brain research.* p. 157–169.
- Jones BE, Yang T-Z. 1985. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol.* 242:56–92.
- Jones LS, Gauger LL, Davis JN. 1985. Anatomy of brain alpha-1 adrenergic receptors: in vitro autoradiography with [125]HEAT. *J Comp Neurol.* 231:190–208.
- Kane GA, Vazey EM, Wilson RC, Shenhav A, Daw ND, Aston-Jones G, Cohen JD. 2017. Increased locus coeruleus tonic activity causes disengagement from a patch-foraging task. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 17:1073–1083.
- Karnath H, Himmelbach M, Rorden C. 2002. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain.* 125:350–360.
- Kastner S, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG. 1998. Mechanisms of Directed Attention in the

- Human Extrastriate Cortex as Revealed by Functional MRI. *Science* (80-). 282:108–111.
- Kastner S, Ungerleider LG. 2000. MECHANISMS OF VISUAL ATTENTION IN THE HUMAN CORTEX. 315–341.
- Kayama Y. 1985. Ascending, descending and local control of neuronal activity in the rat lateral geniculate nucleus. *Vision Res.* 25:339–347.
- Kayama Y, Sato H. 1982. Effects of locus coeruleus stimulation on neuronal activities in the rat superior colliculus. *Jpn J Physiol.* 32:1011–1014.
- Kebschull JM, Garcia da Silva P, Reid AP, Peikon ID, Albeanu DF, Zador AM. 2016. High-Throughput Mapping of Single-Neuron Projections by Sequencing of Barcoded RNA. *Neuron.* 91:975–987.
- Kehagia AA, Murray GK, Robbins TW. 2010. Learning and cognitive flexibility: Frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 20:199–204.
- Kelly SP, Lalor EC, Reilly RB, Foxe JJ. 2006. Increases in Alpha Oscillatory Power Reflect an Active Retinotopic Mechanism for Distracter Suppression During Sustained Visuospatial Attention. *J Neurophysiol.* 95:3844–3851.
- Kelly SP, O’Connell RG. 2013. Internal and external influences on the rate of sensory evidence accumulation in the human brain. *J Neurosci.* 33:19434–19441.
- Kerkhoff G. 2001. Spatial hemineglect in humans. *Prog Neurobiol.* 63:1–27.
- Kim C-H, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, Gizer I, Teicher MH, Cohen BM, Robertson D, Waldman ID, Blakely RD, Kim K-S. 2006. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103:19164–19169.
- Kliegl R, Nuthmann A, Engbert R. 2006. Tracking the mind during reading: The influence of past, present, and future words on fixation durations. *J Exp Psychol Gen.* 135:12–35.
- Koch C, Ullman S. 1985. Shifts in selective visual attention: towards the underlying neural circuitry. *Hum Neurobiol.* 4:219–227.
- Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T. 2010. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem.* 114:no-no.
- Koehler K, Guo F, Zhang S, Eckstein MP. 2014. What do saliency models predict? *J Vis.* 14:14.
- Köhler S, Bär KJ, Wagner G. 2016. Differential involvement of brainstem noradrenergic and midbrain dopaminergic nuclei in cognitive control. *Hum Brain Mapp.* 37:2305–2318.
- Krassanakis V, Filippakopoulou V, Nakos B. 2014. EyeMMV toolbox : An eye movement post-analysis tool based on a two-step spatial dispersion threshold for fixation identification. *J Eye Mov Res.* 7:1–10.
- Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. 2013. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci.* 36:165–182.
- LaBerge D, Buchsbaum MS. 1990. Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task. *J Neurosci.* 10:613–619.
- Lapiz MDS, Morilak DA. 2006a. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal

- cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*. 137:1039–1049.
- Lapiz MDS, Morilak DA. 2006b. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*. 137:1039–1049.
- Larsen RS, Waters J. 2018. Neuromodulatory Correlates of Pupil Dilation. *Front Neural Circuits*. 12:21.
- Lawrence NS, Ross TJ, Hoffmann R, Garavan H, Stein EA. 2003. Multiple Neuronal Networks Mediate Sustained Attention. *J Cogn Neurosci*. 15:1028–1038.
- Le Meur O, Liu Z. 2015. Saccadic model of eye movements for free-viewing condition. *Vision Res*. 116:152–164.
- Lecrux C, Bourourou M, Hamel E. 2019. How reliable is cerebral blood flow to map changes in neuronal activity? *Auton Neurosci Basic Clin*. 217:71–79.
- Lee A, Rosin DL, Van Bockstaele EJ. 1998. α 2A-adrenergic receptors in the rat nucleus locus coeruleus: subcellular localization in catecholaminergic dendrites, astrocytes, and presynaptic axon terminals. *Brain Res*. 795:157–169.
- Lee JH, Whittington MA, Kopell NJ. 2013. Top-down beta rhythms support selective attention via interlaminar interaction: a model. *PLoS Comput Biol*. 9:e1003164.
- Lee T-H, Sakaki M, Cheng R, Velasco R, Mather M. 2014. Emotional arousal amplifies the effects of biased competition in the brain. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 9:2067–2077.
- Lee TH, Greening SG, Ueno T, Clewett D, Ponzio A, Sakaki M, Mather M. 2018. Arousal increases neural gain via the locus coeruleus-noradrenaline system in younger adults but not in older adults. *Nat Hum Behav*. 2:356–366.
- Li B-M, Mei Z-T. 1994. Delayed-response deficit induced by local injection of the α 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys. *Behav Neural Biol*. 62:134–139.
- Li B, Mao Z-M, Wang M, Mei Z-T. 1999. Alpha-2 Adrenergic Modulation of Prefrontal Cortical Neuronal Activity Related to Spatial Working Memory in Monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 21:601–610.
- Li C, Chen K, Han H, Chui D, Wu J. 2012. An fMRI Study of the Neural Systems Involved in Visually Cued Auditory Top-Down Spatial and Temporal Attention. *PLoS One*. 7:e49948.
- Li L, Feng X, Zhou Z, Zhang H, Shi Q, Lei Z, Shen P, Yang Q, Zhao B, Chen S, Li L, Zhang Y, Wen P, Lu Z, Li X, Xu F, Wang L. 2018. Stress Accelerates Defensive Responses to Looming in Mice and Involves a Locus Coeruleus-Superior Colliculus Projection. *Curr Biol*. 28:859-871.e5.
- Li L, Gratton C, Yao D, Knight RT. 2010. Role of frontal and parietal cortices in the control of bottom-up and top-down attention in humans. *Brain Res*. 1344:173–184.
- Li L, Wang L. 2018. Modulation of Innate Defensive Responses by Locus Coeruleus-Superior Colliculus Circuit. *J Exp Neurosci*. 12:1179069518792035.
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Geschwind DH, Rakic P. 1989. Distribution of major neurotransmitter receptors in the motor and somatosensory cortex of the rhesus monkey. *Neuroscience*. 32:609–627.
- Linster C. 2019. Cellular and network processes of noradrenergic modulation in the olfactory system.

- Brain Res. 1709:28–32.
- Linster C, Escanilla O. 2019. Noradrenergic effects on olfactory perception and learning. *Brain Res.* 1709:33–38.
- Liu N, Yu R. 2017. Influence of social presence on eye movements in visual search tasks. *Ergonomics.* 60:1667–1681.
- Liu Y, Liang X, Ren WW, Li BM. 2014. Expression of β 1- and β 2-adrenoceptors in different subtypes of interneurons in the medial prefrontal cortex of mice. *Neuroscience.* 257:149–157.
- Llano I, Gerschenfeld HM. 1993. Beta-adrenergic enhancement of inhibitory synaptic activity in rat cerebellar stellate and Purkinje cells. *J Physiol.* 468:201–224.
- Lobier M, Palva JM, Palva S. 2018. High-alpha band synchronization across frontal, parietal and visual cortex mediates behavioral and neuronal effects of visuospatial attention. *Neuroimage.* 165:222–237.
- Loftus GR. 1985. *Picture Perception: Effects of Luminance on Available Information and Information-Extraction Rate.* Psychological Association, Inc.
- Loughlin SE, Foote SL, Fallon JH. 1982. Locus coeruleus projections to cortex: Topography, morphology and collateralization. *Brain Res Bull.* 9:287–294.
- Loughnane GM, Brosnan MB, Barnes JJM, Dean A, Nandam SL, O’Connell RG, Bellgrove MA. 2019. Catecholamine Modulation of Evidence Accumulation during Perceptual Decision Formation: A Randomized Trial. *J Cogn Neurosci.* 31:1044–1053.
- Luck SJ, Chelazzi L, Hillyard SA, Desimone R. 1997. Neural Mechanisms of Spatial Selective Attention in Areas V1, V2, and V4 of Macaque Visual Cortex. *J Neurophysiol.* 77:24–42.
- Luo F, Tang H, Li B ming, Li S hai. 2014. Activation of α 1-adrenoceptors enhances excitatory synaptic transmission via a pre- and postsynaptic protein kinase C-dependent mechanism in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Neurosci.* 39:1281–1293.
- Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M. 1995. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience.* 65:119–160.
- Luque JM, Malherbe P, Richards JG. 1995. Localization of NMDA receptor subunit mRNAs in the rat locus coeruleus. *Mol Brain Res.* 29:224–232.
- Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. 1985. The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol.* 235:241–254.
- Lynn SK, Barrett LF. 2014. “Utilizing” Signal Detection Theory. *Psychol Sci.* 25:1663–1673.
- Lynn SK, Wormwood JB, Barrett LF, Quigley KS. 2015. Decision making from economic and signal detection perspectives: development of an integrated framework. *Front Psychol.* 6:952.
- Malhotra PA, Parton AD, Greenwood R, Husain M. 2006. Noradrenergic modulation of space exploration in visual neglect. *Ann Neurol.* 59:186–190.
- Mandela P, Ordway GA. 2006. The norepinephrine transporter and its regulation. *J Neurochem.* 97:310–

- Manella LC, Petersen N, Linster C. 2017. Stimulation of the Locus Ceruleus Modulates Signal-to-Noise Ratio in the Olfactory Bulb. *J Neurosci.* 37:11605–11615.
- Manns ID, Lee MG, Modirrousta M, Hou YP, Jones BE. 2003. Alpha 2 adrenergic receptors on GABAergic, putative sleep-promoting basal forebrain neurons. *Eur J Neurosci.* 18:723–727.
- Marotta A, Lupiáñez J, Martella D, Casagrande M. 2011. Eye Gaze Versus Arrows as Spatial Cues: Two Qualitatively Different Modes of Attentional Selection Conflict-triggered learning View project Neuropsychological treatment confabulations: clinical and theoretical implications View project. *Artic J Exp Psychol Hum Percept Perform.*
- Marshall CA, Brodnik ZD, Mortensen O V., Reith MEA, Shumsky JS, Waterhouse BD, España RA, Kortagere S. 2019. Selective activation of Dopamine D3 receptors and norepinephrine transporter blockade enhances sustained attention. *Neuropharmacology.* 148:178–188.
- Marsman JC, Cornelissen FW, Dorr M, Renken RJ. 2016. A novel measure to determine viewing priority and its neural correlates in the human brain. *J Vis.* 16:1–18.
- Martins ARO, Froemke RC. 2015. Coordinated forms of noradrenergic plasticity in the locus coeruleus and primary auditory cortex. *Nat Neurosci.* 18:1483.
- Marzo A, Totah NK, Neves RM, Logothetis NK, Eschenko O. 2014. Unilateral electrical stimulation of rat locus coeruleus elicits bilateral response of norepinephrine neurons and sustained activation of medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 111:2570–2588.
- Mason ST, Fibiger HC. 1979. Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol.* 187:703–724.
- Mather M, Clewett D, Sakaki M, Harley CW. 2016. Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci.* 39.
- Matthews M, Nigg JT, Fair DA. 2014. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* 16:235–266.
- Mazer JA, Gallant JL. 2003. Goal-related activity in V4 during free viewing visual search. Evidence for a ventral stream visual salience map. *Neuron.* 40:1241–1250.
- McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. 2006. Attentional Modulation of Thalamic Reticular Neurons. *J Neurosci.* 19:10135–10139.
- McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. 2008. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature.* aop:391–394.
- McCormick DA. 1989. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci.* 12:215–221.
- McCormick DA, Prince DA. 1988. Noradrenergic modulation of firing pattern in guinea pig and cat thalamic neurons, in vitro. *J Neurophysiol.* 59:978–996.
- McCune SK, Voigt MM, Hill JM. 1993. Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. *Neuroscience.* 57:143–151.
- McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H. 2008. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of

- prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience*. 153:63–71.
- McLean J, Waterhouse BD. 1994. Noradrenergic modulation of cat area 17 neuronal responses to moving visual stimuli. *Brain Res*. 667:83–97.
- McPeck RM, Keller EL. 2002a. Saccade Target Selection in the Superior Colliculus During a Visual Search Task. *J Neurophysiol*. 88:2019–2034.
- McPeck RM, Keller EL. 2002b. Superior Colliculus Activity Related to Concurrent Processing of Saccade Goals in a Visual Search Task. *J Neurophysiol*. 87:1805–1815.
- McPeck RM, Keller EL. 2004. Deficits in saccade target selection after inactivation of superior colliculus. *Nat Neurosci*. 7:757–763.
- Meyer KN, Du F, Parks E, Hopfinger JB. 2018. Exogenous vs. endogenous attention: Shifting the balance of fronto-parietal activity. *Neuropsychologia*. 111:307–316.
- Michalareas G, Vezoli J, van Pelt S, Schoffelen J-M, Kennedy H, Fries P. 2016. Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron*. 89:384–397.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T. 2001. Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics*. 108:e83–e83.
- Miller EK, Buschman TJ. 2013. Cortical circuits for the control of attention. *Curr Opin Neurobiol*. 23:216–222.
- Mirpour K, Bolandnazar Z, Bisley JW. 2018. Suppression of frontal eye field neuronal responses with maintained fixation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115:804–809.
- Mitrano DA, Pare J-F, Smith Y, Weinshenker D. 2014. D1-dopamine and α 1-adrenergic receptors co-localize in dendrites of the rat prefrontal cortex. *Neuroscience*. 258:90–100.
- Miura Y, Ito T, Kadokawa T. 1987. Effects of Intraseptally Injected Dopamine and Noradrenaline on Hippocampal Synchronized Theta Wave Activity in Rats, *J. Pharmacol*.
- Mo C, He D, Fang F. 2018. Attention Priority Map of Face Images in Human Early Visual Cortex. *J Neurosci*. 38:149–157.
- Molinoff PB. 1984. Alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes properties, distribution and regulation. *Drugs*. 28:1–15.
- Monfardini E, Redoute J, Hadj-Bouziane F, Hynaux C, Fradin J, Huguet P, Costes N, Meunier M. 2015. Others' Sheer Presence Boosts Brain Activity in the Attention (But Not the Motivation) Network. *Cereb Cortex*. 1–13.
- Monfardini E, Reynaud AJ, Prado J, Meunier M. 2017. Social modulation of cognition: Lessons from rhesus macaques relevant to education. *Neurosci Biobehav Rev*. 82:45–57.
- Moore T, Armstrong KM. 2003. Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature*. 421:370–373.
- Mori K, Ozaki E, Zhang B, Yang L, Yokoyama A, Takeda I, Maeda N, Sakanaka M, Tanaka J. 2002. Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express α 1, α 2, β 1 and β 2 adrenergic receptors.

Neuropharmacology. 43:1026–1034.

Morrison JH, Foote SL. 1986. Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in old and new world monkeys. *J Comp Neurol.* 243:117–138.

Mountcastle VB. 1978. Brain mechanisms for directed attention. *J R Soc Med.* 71:14–28.

Muggleton NG, Juan C-H, Cowey A, Walsh V. 2003. Human Frontal Eye Fields and Visual Search. *J Neurophysiol.* 89:3340–3343.

Navarra R, Graf R, Huang Y, Logue S, Comery T, Hughes Z, Day M. 2008. Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32:34–41.

Navarra RL, Clark BD, Gargiulo AT, Waterhouse BD. 2017. Methylphenidate Enhances Early-Stage Sensory Processing and Rodent Performance of a Visual Signal Detection Task. *Nat Publ Gr.* 42:1326–1337.

Navarra RL, Clark BD, Zitnik GA, Waterhouse BD. 2013. Methylphenidate and atomoxetine enhance sensory-evoked neuronal activity in the visual thalamus of male rats. *Exp Clin Psychopharmacol.* 21:363–374.

Navarra RL, Waterhouse BD. 2019. Considering noradrenergically mediated facilitation of sensory signal processing as a component of psychostimulant-induced performance enhancement. *Brain Res.*

Neubert FX, Mars RB, Thomas AG, Sallet J, Rushworth MFS. 2014. Comparison of Human Ventral Frontal Cortex Areas for Cognitive Control and Language with Areas in Monkey Frontal Cortex. *Neuron.* 81:700–713.

Neves RM, van Keulen S, Yang M, Logothetis NK, Eschenko O. 2018. Locus coeruleus phasic discharge is essential for stimulus-induced gamma oscillations in the prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 119:904–920.

Newman LA, Darling J, Mcgaughy J. 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex.

Newman LA, Darling J, McGaughy J. 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl).* 200:39–50.

Nicholas AP, Pieribone V, Hökfelt T. 1993a. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: An in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 328:575–594.

Nicholas AP, Pieribone VA, Hökfelt T. 1993b. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: An in situ hybridization study. *Neuroscience.* 56:1023–1039.

Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RSJ, Frith CD. 1997. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography.

Noorani I, Carpenter RHS. 2016. The LATER model of reaction time and decision. *Neurosci Biobehav Rev.* 64:229–251.

Nummela SU, Krauzlis RJ. 2010. Inactivation of Primate Superior Colliculus Biases Target Choice for Smooth Pursuit, Saccades, and Button Press Responses. *J Neurophysiol.* 104:1538.

Nummela SU, Krauzlis RJ. 2011. Superior colliculus inactivation alters the weighted integration of visual stimuli. *J Neurosci.* 31:8059–8066.

- O'Connor DH, Fukui MM, Pinsk MA, Kastner S. 2002. Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci.* 5:1203–1209.
- O'Donnell J, Ding F, Nedergaard M. 2015. Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: Is norepinephrine the master regulator? *Curr sleep Med reports.* 1:1–8.
- O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, Nedergaard M. 2012. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res.* 37:2496–2512.
- O'Rourke MF, Blaxall HS, Iversen LJ, Bylund DB. 1994. Characterization of [3H]RX821002 binding to alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 268.
- Olpe H-R, Glatt A, Laszlo J, Schellenberg A. 1980. Some electrophysiological and pharmacological properties of the cortical, noradrenergic projection of the locus coeruleus in the rat. *Brain Res.* 186:9–19.
- Pajkossy P, Szöllősi Á, Demeter G, Racsmány M. 2017. Tonic noradrenergic activity modulates explorative behavior and attentional set shifting: Evidence from pupillometry and gaze pattern analysis. *Psychophysiology.* 54:1839–1854.
- Pajkossy P, Szöllősi Á, Demeter G, Racsmány M. 2018. Physiological Measures of Dopaminergic and Noradrenergic Activity During Attentional Set Shifting and Reversal. *Front Psychol.* 9:506.
- Paloyelis Y, Mehta M a, Kuntsi J, Asherson P. 2007. Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev Neurother.* 7:1337–1356.
- Papay R, Gaivin R, Jha A, Mccune DF, Mcgrath JC, Rodrigo MC, Simpson PC, Doze VA, Perez DM. 2006. Localization of the mouse α 1A-adrenergic receptor (AR) in the brain: α 1AAR is expressed in neurons, GABAergic interneurons, and NG2 oligodendrocyte progenitors. *J Comp Neurol.* 497:209–222.
- Pardo J V, Fox PT, Raichle ME. 1991. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature.* 349:61–64.
- Park GY, Kim T, Park J, Lee EM, Ryu HU, Kim SI, Kim IY, Kang JK, Jang DP, Husain M. 2016. Neural correlates of spatial and nonspatial attention determined using intracranial electroencephalographic signals in humans. *Hum Brain Mapp.* 37:3041–3054.
- Parkhurst D, Law K, Niebur E. 2002. Modeling the role of salience in the allocation of overt visual attention. *Vision Res.* 42:107–123.
- Paschalis A, Churchill L, Marina N, Kasymov V, Gourine A, Ackland G. 2009. β 1-Adrenoceptor distribution in the rat brain: An immunohistochemical study. *Neurosci Lett.* 458:84–88.
- Pascual J, del Arco C, González AM, Pazos A. 1992. Quantitative light microscopic autoradiographic localization of α 2-adrenoceptors in the human brain. *Brain Res.* 585:116–127.
- Paterson NE, Ricciardi J, Wetzler C, Hanania T. 2011. Sub-optimal performance in the 5-choice serial reaction time task in rats was sensitive to methylphenidate, atomoxetine and d-amphetamine, but unaffected by the COMT inhibitor tolcapone. *Neurosci Res.* 69:41–50.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM. 1985. β -Adrenoceptor subtypes in the human brain: autoradiographic localization. *Brain Res.* 358:324–328.

- Peck CJ, Jangraw DC, Suzuki M, Efem R, Gottlieb J. 2009. Reward modulates attention independently of action value in posterior parietal cortex. *J Neurosci*. 29:11182–11191.
- Petersen SE, Posner MI. 2012. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci*. 35:73–89.
- Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, Hökfelt T. 1994. Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. *J Neurosci*. 14:4252–4268.
- Pluteanu F, Ristoiu V, Flonta ML, Reid G. 2002. A1-Adrenoceptor-Mediated Depolarization and B-Mediated Hyperpolarization in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurones. *Neurosci Lett*. 329:277–280.
- Posner MI. 1975. Psychobiology of attention. In: Gazzaniga M,, Blakemore C, editors. *Handbook of Psychobiology*. New York: Academic press. p. 441–480.
- Posner MI. 1980. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol*. 32:3–25.
- Posner MI, Petersen SE. 1990. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 13:25–42.
- Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. 1980. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol Gen*. 109:160–174.
- Posner MI, Walker J a, Friedrich FJ, Rafal RD. 1984. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci*. 4:1863–1874.
- Purushothaman G, Marion R, Li K, Casagrande VA. 2012. SUPP Gating and control of primary visual cortex by pulvinar. *Nat Neurosci*. 15:905–912.
- Rafal RD, Posner MI. 1987. Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci*. 84:7349–7353.
- Raichle ME, Hartman BK, Eichling JO, Sharpe LG. 1975. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 72:3726–3730.
- Rainbow TC, Biegon A. 1983. Quantitative autoradiography of [3H]prazosin binding sites in rat forebrain. *Neurosci Lett*. 40:221–226.
- Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB. 1984. Quantitative autoradiography of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 81:1585–1589.
- Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. 1994. Locus coeruleus activity in monkey: Phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull*. 35:607–616.
- Ramos BP, Arnsten AFT. 2007. Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther*. 113:523–536.
- Ramos BP, Colgan L, Nou E, Ovadia S, Wilson SR, Arnsten AFT. 2005. The Beta-1 Adrenergic Antagonist, Betaxolol, Improves Working Memory Performance in Rats and Monkeys. *Biol Psychiatry*. 58:894–900.
- Ramos N, Boni C, Downing AM, Close SL, Peters SL, Prokop AM, Allen AJ, Hamon M, Purper-Ouakil D, Gorwood P. 2009. A Haplotype of the Norepinephrine Transporter (Net) Gene Slc6a2 is Associated with Clinical Response to Atomoxetine in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

- Neuropsychopharmacology. 34:2135–2142.
- Rayner K. 1998. Psychological Bulletin Eye Movements in Reading and Information Processing: 20 Years of Research. Psychological Association, Inc.
- Rayner K. 2009. Eye movements and attention in reading, scene perception, and visual search, Quarterly Journal of Experimental Psychology.
- Reddi B a, Carpenter RH. 2000. The influence of urgency on decision time. Nat Neurosci. 3:827–830.
- Reichle ED, Pollatsek A, Fisher DL, Rayner K. 1998. Toward a Model of Eye Movement Control in Reading. Psychol Rev. 105:125–157.
- Reynaud AJ, Froesel M, Guedj C, Ben Hadj Hassen S, Cléry J, Meunier M, Ben Hamed S, Hadj-Bouziane F. 2019. Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context. Neuropharmacology. 150:59–69.
- Reynaud AJ, Guedj C, Hadj-Bouziane F, Meunier M, Monfardini E. 2015. Social Facilitation of Cognition in Rhesus Monkeys: Audience Vs. Coaction. Front Behav Neurosci. 9:1–5.
- Reynolds JH, Chelazzi L, Desimone R. 1999. Competitive Mechanisms Subserve Attention in Macaque Areas V2 and V4. J Neurosci. 19:1736–1753.
- Reynolds JH, Pasternak T, Desimone R. 2000. Attention Increases Sensitivity of V4 Neurons. Neuron. 26:703–714.
- Riccio C a., Reynolds CR, Lowe P, Moore JJ. 2002. The continuous performance test: A window on the neural substrates for attention? Arch Clin Neuropsychol. 17:235–272.
- Richter CG, Thompson WH, Bosman CA, Fries P. 2017. Top-Down Beta Enhances Bottom-Up Gamma. J Neurosci. 37:6698–6711.
- Ristic J, Friesen CK, Kingstone A. 2002. Are eyes special? It depends on how you look at it. Psychon Bull Rev. 9:507–513.
- Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J. 1997. “Oops!”: Performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. Neuropsychologia. 35:747–758.
- Robinson DA. 1972. Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey. Vision Res. 12:1795–1808.
- Rodenkirch C, Liu Y, Schriver BJ, Wang Q. 2019. Locus coeruleus activation enhances thalamic feature selectivity via norepinephrine regulation of intrathalamic circuit dynamics. Nat Neurosci. 22:120–133.
- Rogawski MA, Aghajanian GK. 1980a. Norepinephrine and serotonin: Opposite effects on the activity of lateral geniculate neurons evoked by optic pathway stimulation. Exp Neurol. 69:678–694.
- Rogawski MA, Aghajanian GK. 1980b. Modulation of lateral geniculate neurone excitability by noradrenaline microiontophoresis or locus coeruleus stimulation. Nature. 287:731–734.
- Rogawski MA, Aghajanian GK. 1982. Activation of lateral geniculate neurons by locus coeruleus or dorsal noradrenergic bundle stimulation: Selective blockade by the alpha1-adrenoceptor antagonist prazosin. Brain Res. 250:31–39.

- Rossiter HE, Worthen SF, Witton C, Hall SD, Furlong PL. 2013. Gamma oscillatory amplitude encodes stimulus intensity in primary somatosensory cortex. *Front Hum Neurosci.* 7:362.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED. J, Beck LH. 1956. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol.* 20:343–350.
- Saalmann YB, Kastner S. 2011. Cognitive and Perceptual Functions of the Visual Thalamus. *Neuron.* 71:209–223.
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. 2012. SUPP:The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science.* 337:753–756.
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. 2013. Pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands.
- Safaai H, Neves R, Eschenko O, Logothetis NK, Panzeri S. 2015. Modeling the effect of locus coeruleus firing on cortical state dynamics and single-trial sensory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112:12834–12839.
- Sagvolden T. 2006. The alpha-2A adrenoceptor agonist guanfacine improves sustained attention and reduces overactivity and impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct.* 2:41.
- Sakaki M, Ueno T, Ponzio A, Harley CW, Mather M. 2019. Emotional arousal amplifies competitions across goal-relevant representation: A neurocomputational framework. *Cognition.* 187:108–125.
- Salazar RF, Dotson NM, Bressler SL, Gray CM. 2012. Content-Specific Fronto-Parietal Synchronization During Visual Working Memory. *Science* (80-). 338:1097–1100.
- Sallet J, Mars RB, Noonan MP, Neubert FX, Jbabdi S, O'Reilly JX, Filippini N, Thomas AG, Rushworth MF. 2013. The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *J Neurosci.* 33:12255–12274.
- Sara SJ. 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10:211–223.
- Sara SJ, Bouret S. 2012. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron.* 76:130–141.
- Sara SJ, Segal M. 1991. Plasticity of sensory responses of locus coeruleus neurons in the behaving rat: implications for cognition. *Prog Brain Res.* 88:571–585.
- Sarter M, Givens B, Bruno JP. 2001. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up, *Brain Research Reviews.*
- Schall JD, Hanes DP. 1993. Neural basis of saccade target selection in frontal eye field during visual search. *Nature.* 366:467–469.
- Schall JD, Hanes DP, Thompson KG, King DJ. 1995. Saccade target selection in frontal eye field of macaque. I. Visual and premovement activation. *J Neurosci.* 15:6905–6918.
- Schneider W, Shiffrin RM. 1977. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychol Rev.* 84:1–66.
- Schou M, Halldin C, Sóvágó J, Pike VW, Gulyás B, Mozley PD, Johnson DP, Hall H, Innis RB, Farde L. 2003.

- Specific in vivo binding to the norepinephrine transporter demonstrated with the PET radioligand, (S,S)-[11C]MeNER. *Nucl Med Biol.* 30:707–714.
- Schou M, Halldin C, Sóvágó J, Pike VW, Hall H, Gulyás B, Mozley PD, Dobson D, Shchukin E, Innis RB, Farde L. 2004. PET evaluation of novel radiofluorinated reboxetine analogs as norepinephrine transporter probes in the monkey brain. *Synapse.* 53:57–67.
- Schulz E, May ES, Postorino M, Tiemann L, Nickel MM, Witkovsky V, Schmidt P, Gross J, Ploner M. 2015. Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans. *Cereb Cortex.* 25:4407–4414.
- Schwarz LA, Luo L. 2015. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol.* 25:R1051–R1056.
- Schwarz LA, Miyamichi K, Gao XJ, Beier KT, Weissbourd B, DeLoach KE, Ren J, Ibanes S, Malenka RC, Kremer EJ, Luo L. 2015. Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature.* 524:88–92.
- Séguéla P, Watkins KC, Geffard M, Descarries L. 1990. Noradrenaline axon terminals in adult rat neocortex: An immunocytochemical analysis in serial thin sections. *Neuroscience.* 35:249–264.
- Seidl KN, Peelen M V., Kastner S. 2012. Neural Evidence for Distracter Suppression during Visual Search in Real-World Scenes. *J Neurosci.* 32:11812–11819.
- Seneca N, Gulyás B, Varrone A, Schou M, Airaksinen A, Tauscher J, Vandenhende F, Kielbasa W, Farde L, Innis RB, Halldin C. 2006. Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in nonhuman primate brain using (S,S)-[18F]FMENER-D2. *Psychopharmacology (Berl).* 188:119–127.
- Serences JT, Yantis S. 2006. Selective visual attention and perceptual coherence. *Trends Cogn Sci.* 10:38–45.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD. 1990. A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science.* 249:892–895.
- Sessler FM, Mouradian RD, Cheng JT, Yeh HH, Liu W, Waterhouse BD. 1989. Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: evidence for mediation through the β -adrenoceptor-coupled cyclic AMP system. *Brain Res.* 499:27–38.
- Seu E, Lang A, Rivera RJ, Jentsch JD. 2009. Inhibition of the norepinephrine transporter improves behavioral flexibility in rats and monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* 202:505–519.
- Shalev L, Ben-Simon A, Mevorach C, Cohen Y, Tsal Y. 2011. Conjunctive Continuous Performance Task (CCPT)-A pure measure of sustained attention. *Neuropsychologia.* 49:2584–2591.
- Sherman SM. 2001. Thalamic relay functions. *Prog Brain Res.* 134:51–69.
- Sherman SM. 2016. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci.* 19:533–541.
- Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci.* 8:223–230.
- Shulman RG, Hyder F, Rothman DL. 2001. Cerebral energetics and the glycogen shunt: neurochemical basis of functional imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:6417–6422.
- Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G, Berroterán-Infante N,

- Kautzky A, Hienert M, Traub-Weidinger T, Mitterhauser M, Wadsak W, Hartmann AM, Hacker M, Rujescu D, Kasper S, Lanzenberger R. 2019. Association of norepinephrine transporter methylation with in vivo NET expression and hyperactivity–impulsivity symptoms in ADHD measured with PET. *Mol Psychiatry*.
- Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, Lu M, Xie J, Wu EQ. 2013. Comparative Efficacy of Guanfacine Extended Release Versus Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Applying Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodology. *CNS Drugs*. 27:943.
- Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, Isomura Y, Zugaro M, Buzsáki G. 2008. Entrainment of Neocortical Neurons and Gamma Oscillations by the Hippocampal Theta Rhythm. *Neuron*. 60:683–697.
- Smith HR, Beveridge TJR, Porrino LJ. 2006. Distribution of norepinephrine transporters in the non-human primate brain. *Neuroscience*. 138:703–714.
- Spencer RC, Berridge CW. 2019. Receptor and circuit mechanisms underlying differential procognitive actions of psychostimulants. *Neuropsychopharmacology*.
- Spyropoulos G, Bosman CA, Fries P. 2018. A theta rhythm in macaque visual cortex and its attentional modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115:E5614–E5623.
- Stanislaw H, Todorov N. 1999. Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods, Instruments, Comput A J Psychon Soc Inc*. 31:137–149.
- Starke K. 2001. Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on α_2 -adrenoceptors. *J Neurochem*. 78:685–693.
- Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Hsiao SS, Johnson KO, Niebur E. 2000. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature*. 404:187–190.
- Stitt I, Zhou ZC, Radtke-Schuller S, Fröhlich F. 2018. Arousal dependent modulation of thalamo-cortical functional interaction. *Nat Commun*. 9:2455.
- Stokes M, Thompson R, Nobre AC, Duncan J. 2009. Shape-specific preparatory activity mediates attention to targets in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci*. 106:19569–19574.
- Strawn JR, Geraciotti TD. 2008. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 25:260–271.
- Stroop JR. 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 18:643–662.
- Strumpf H, Mangun GR, Boehler CN, Stoppel C, Schoenfeld MA, Heinze H-J, Hopf J-M. 2013. The role of the pulvinar in distractor processing and visual search. *Hum Brain Mapp*. 34:1115–1132.
- Sturm W, Simone A de, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Radermacher I, Herzog H, Tellmann L, Müller-Gärtner H-W, Willmes K. 1999. Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 37:797–805.
- Suzuki M, Gottlieb J. 2013. Distinct neural mechanisms of distractor suppression in the frontal and parietal lobe. *Nat Neurosci*. 16:98-U139.
- Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK. 1975. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res*. 92:291–306.

- Swanson LW. 1976. The locus coeruleus: A cytoarchitectonic, golgi and immunohistochemical study in the albino rat. *Brain Res.* 110:39–56.
- Szabadi E. 2013. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol.* 27:659–693.
- Tait D, Chase E, Brown V. 2014. Attentional Set-Shifting in Rodents: A Review of Behavioural Methods and Pharmacological Results. *Curr Pharm Des.* 20:5046–5059.
- Tait DS, Brown VJ, Farovik A, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. 2007. Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *Eur J Neurosci.* 25:3719–3724.
- Tatler BW. 2007. The central fixation bias in scene viewing: Selecting an optimal viewing position independently of motor biases and image feature distributions. *J Vis.* 7:4.
- Taylor K, Mandon S, Freiwald WA, Kreiter AK. 2005. Coherent Oscillatory Activity in Monkey Area V4 Predicts Successful Allocation of Attention. *Cereb Cortex.* 15:1424–1437.
- Thut G, Nietzel A, Brandt SA, Pascual-Leone A. 2006. α -Band Electroencephalographic Activity over Occipital Cortex Indexes Visuospatial Attention Bias and Predicts Visual Target Detection. *J Neurosci.* 26:9494–9502.
- Totah NK, Logothetis NK, Eschenko O. 2015. Atomoxetine accelerates attentional set shifting without affecting learning rate in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 232:3697–3707.
- Toussay X, Basu K, Lacoste B, Hamel E. 2013. Locus Coeruleus Stimulation Recruits a Broad Cortical Neuronal Network and Increases Cortical Perfusion. *J Neurosci.* 33:3390–3401.
- Treisman AM, Gelade G. 1980. Treisman (1980) a Feature-Integration Theory of Attention. Pdf. *Cogn Psychol.* 12:97–136.
- Turrigiano GG. 2008. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell.* 135:422–435.
- Uematsu A, Tan BZ, Ycu EA, Cuevas JS, Koivumaa J, Junyent F, Kremer EJ, Witten IB, Deisseroth K, Johansen JP. 2017. Modular organization of the brainstem noradrenaline system coordinates opposing learning states. *Nat Neurosci.* 20:1602–1611.
- Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. 1984. Distribution of α_2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: Analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res Rev.* 7:69–101.
- Unsworth N, Robison MK. 2016a. Pupillary correlates of lapses of sustained attention. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 16:601–615.
- Unsworth N, Robison MK. 2016b. The influence of lapses of attention on working memory capacity. *Mem Cognit.* 44:188–196.
- Unsworth N, Robison MK. 2017. A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control. *Psychon Bull Rev.* 24:1282–1311.
- Unsworth N, Robison MK, Miller AL. 2018. Pupillary Correlates of Fluctuations in Sustained Attention. *J Cogn Neurosci.* 30:1241–1253.
- Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, Durell TM, Trzepacz PT, Calligaro DO, Nisenbaum ES, Emmerson PJ, Schuh LM, Bickel WK, Allen AJ. 2013. A review of the

- abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 226:189–200.
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. 1999. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*. 283:549–554.
- Usrey WM, Alitto HJ. 2015. Visual Functions of the Thalamus. *Annu Rev Vis Sci*. 1:351–371.
- Vallar G. 1998. Spatial hemineglect in humans. *Trends Cogn Sci*. 2:87–97.
- Vallar G, Calzolari E. 2018. Unilateral spatial neglect after posterior parietal damage. 1st ed, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.
- Van Den Brink RL, Murphy PR, Nieuwenhuis S. 2016. Pupil diameter tracks lapses of attention. *PLoS One*. 11.
- Van Diepen RM, Foxe JJ, Mazaheri A. 2019. The functional role of alpha-band activity in attentional processing: the current zeitgeist and future outlook. *Curr Opin Psychol*. 29:229–238.
- Vankov A, Hervé-Minvielle A, Sara SJ. 1995. Response to Novelty and its Rapid Habituation in Locus Coeruleus Neurons of the Freely Exploring Rat. *Eur J Neurosci*. 7:1180–1187.
- Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S. 2015. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci*. 35:7866–7877.
- Varela C. 2014. Thalamic neuromodulation and its implications for executive networks. *Front Neural Circuits*. 8:69.
- Vazey EM, Moorman DE, Aston-Jones G. 2018. Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. *Proc Natl Acad Sci*. 115:E9439–E9448.
- Velichkovsky BM, Dornhoefer SM, Pannasch S, Unema PJA. 2000. Visual fixations and level of attentional processing. *Proc Eye Track Res Appl Symp 2000*. 79–85.
- Ventura R, Latagliata EC, Morrone C, La Mela I, Puglisi-Allegra S. 2008. Prefrontal norepinephrine determines attribution of ‘high’ motivational salience. *PLoS One*. 3:e3044.
- Ventura R, Morrone C, Puglisi-Allegra S. 2007. Prefrontal/accumbal catecholamine system determines motivational salience attribution to both reward- and aversion-related stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:5181–5186.
- Visalberghi E, Addessi E. 2000. Seeing group members eating a familiar food enhances the acceptance of novel foods in capuchin monkeys. *Anim Behav*. 60:69–76.
- Visalberghi E, Frigaszy D. 1995. The behaviour of capuchin monkeys, *Cebus apella*, with novel food: the role of social context. *Anim Behav*. 49:1089–1095.
- von der Gablentz J, Tempelmann C, M?nte TF, Heldmann M. 2015. Performance monitoring and behavioral adaptation during task switching: An fMRI study. *Neuroscience*. 285:227–235.
- Walker R, Techawachirakul P, Haggard P. 2009. Frontal eye field stimulation modulates the balance of salience between target and distractors. *Brain Res*. 1270:54–63.
- Walshe CR, Nuthmann A. 2014. Asymmetrical control of fixation durations in scene viewing. *Vision Res*. 100:38–46.

- Wamsley JK, Palacios JM, Young WS, Kuhar MJ. 2011. Autoradiographic Determination of Neurotransmitter Receptor Distributions in the Cerebral and Cerebellar Cortices , . J Histochem Cytochem. 29:125–135.
- Wanaka A, Kiyama H, Murakami T, Matsumoto M, Kamada T, Malbon CC, Tohyama M. 1989. Immunocytochemical localization of β -adrenergic receptors in the rat brain. Brain Res. 485:125–140.
- Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, Vijayraghavan S, Brennan A, Dudley A, Nou E, Mazer JA, McCormick DA, Arnsten AFT. 2007. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. Cell. 129:397–410.
- Wang S, Yang Y, Xing W, Chen J, Liu C, Luo X. 2013. Altered neural circuits related to sustained attention and executive control in children with ADHD: An event-related fMRI study. Clin Neurophysiol. 124:2181–2190.
- Wardak C, Ibos G, Duhamel J-R, Olivier E. 2006. Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 26:4228–4235.
- Wardak C, Olivier E, Duhamel J-R. 2002. Saccadic target selection deficits after lateral intraparietal area inactivation in monkeys. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 22:9877–9884.
- Wardak C, Olivier E, Duhamel J-R. 2004. A deficit in covert attention after parietal cortex inactivation in the monkey. Neuron. 42:501–508.
- Wardak C, Olivier E, Duhamel J-R. 2011. The relationship between spatial attention and saccades in the frontoparietal network of the monkey. Eur J Neurosci. 33:1973–1981.
- Waterhouse BD, Azizi SA, Burne RA, Woodward DJ. 1990. Modulation of rat cortical area 17 neuronal responses to moving visual stimuli during norepinephrine and serotonin microiontophoresis. Brain Res. 514:276–292.
- Waterhouse BD, Chandler DJ. 2016. Heterogeneous organization and function of the central noradrenergic system. Brain Res. 1641:v–x.
- Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. 1981. Alpha-receptor-mediated facilitation of somatosensory cortical neuronal responses to excitatory synaptic inputs and iontophoretically applied acetylcholine. Neuropharmacology. 20:907–920.
- Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. 1998. Phasic activation of the locus coeruleus enhances responses of primary sensory cortical neurons to peripheral receptive field stimulation. Brain Res. 790:33–44.
- Waterhouse BD, Moises HC, Yeh HH, Woodward DJ. 1982. Norepinephrine enhancement of inhibitory synaptic mechanisms in cerebellum and cerebral cortex: mediation by beta adrenergic receptors. J Pharmacol Exp Ther. 221.
- Waterhouse BD, Navarra RL. 2019. The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing : A historical review and current perspectives. Brain Res. 1–15.
- Weller RE, Steele GE, Kaas JH. 2002. Pulvinar and other subcortical connections of dorsolateral visual cortex in monkeys. J Comp Neurol. 450:215–240.
- Whelan R, Conrod PJ, Poline J-B, Lourdasamy A, Banaschewski T, Barker GJ, Bellgrove MA, Büchel C, Byrne M, Cummins TDR, Fauth-Bühler M, Flor H, Gallinat J, Heinz A, Ittermann B, Mann K, Martinot

- J-L, Lalor EC, Lathrop M, Loth E, Nees F, Paus T, Rietschel M, Smolka MN, Spanagel R, Stephens DN, Struve M, Thyreau B, Vollstaedt-Klein S, Robbins TW, Schumann G, Garavan H. 2012. Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nat Neurosci.* 15:920–925.
- White BJ, Berg DJ, Kan JY, Marino RA, Itti L, Munoz DP. 2017. Superior colliculus neurons encode a visual saliency map during free viewing of natural dynamic video. *Nat Commun.* 8:14263.
- Wickens TD. 2001. *Elementary Signal Detection Theory*. Oxford University Press.
- Wimmer RD, Schmitt LI, Davidson TJ, Nakajima M, Deisseroth K, Halassa MM. 2015. Thalamic control of sensory selection in divided attention. *Nature.* 526:705–709.
- Witte EA, Marrocco RT. 1997. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affect the altering component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl).* 132:315–323.
- Womelsdorf T, Fries P. 2007. The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr Opin Neurobiol.* 17:154–160.
- Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R. 2006. Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature.* 439:733–736.
- Womelsdorf T, Johnston K, Vinck M, Everling S. 2010. Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:5248–5253.
- Womelsdorf T, Vinck M, Leung LS, Everling S. 2010. Selective Theta-Synchronization of Choice-Relevant Information Subserves Goal-Directed Behavior. *Front Hum Neurosci.* 4.
- Worden MS, Foxe JJ, Wang N, Simpson G V. 2000. Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex. *J Neurosci.* 20:RC63.
- Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, Carlson RL, Steinmetz MA, Pekar JJ, Courtney SM. 2002. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts.
- Yerkes RM, Dodson JD. 1915. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation in the kitten. *J Anim Behav.* 5:330–336.
- Yu AJ, Dayan P. 2005. Uncertainty, Neuromodulation, and Attention. *Neuron.* 46:681–692.
- Zajonc RB. 1965. Social Facilitation. *Science (80-).* 149:269–274.
- Zénon A, Krauzlis RJ. 2012. Attention deficits without cortical neuronal deficits. *Nature.* 489:434–437.
- Zepeda A, Arias C, Sengpiel F. 2004. Optical imaging of intrinsic signals: recent developments in the methodology and its applications. *J Neurosci Methods.* 136:1–21.
- Zerbi V, Floriou-Servou A, Markicevic M, Vermeiren Y, Sturman O, Privitera M, von Ziegler L, Ferrari KD, Weber B, De Deyn PP, Wenderoth N, Bohacek J. 2019. Rapid Reconfiguration of the Functional Connectome after Chemogenetic Locus Coeruleus Activation. *Neuron.* 103:702-718.e5.
- Zhang S, Hu S, Chao HH, Li C-SR. 2016a. Resting-State Functional Connectivity of the Locus Coeruleus in Humans: In Comparison with the Ventral Tegmental Area/Substantia Nigra Pars Compacta and the Effects of Age. *Cereb Cortex.* 26:3413–3427.
- Zhang S, Hu S, Chao HH, Li C-SR. 2016b. Resting-State Functional Connectivity of the Locus Coeruleus in Humans: In Comparison with the Ventral Tegmental Area/Substantia Nigra Pars Compacta and the

Effects of Age. *Cereb Cortex*. 26:3413–3427.

Zhang X, Mooney RD, Rhoades RW. 1999. Effects of norepinephrine on the activity of visual neurons in the superior colliculus of the hamster. *Vis Neurosci*. 16:541–555.

Zhou B, Lapedriza A, Khosla A, Oliva A, Torralba A. 2017. Places : A 10 million Image Database for Scene Recognition. 8828:1–14.

Zhou J. 2004. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*. 29:1235.