



**HAL**  
open science

# Relation entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales des réseaux impliqués dans la dominance sociale, les émotions et le contrôle exécutif : une étude IRM-TEP combinée

Rémi Janet

► **To cite this version:**

Rémi Janet. Relation entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales des réseaux impliqués dans la dominance sociale, les émotions et le contrôle exécutif : une étude IRM-TEP combinée. Neurosciences. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1251 . tel-03446013

**HAL Id: tel-03446013**

**<https://theses.hal.science/tel-03446013>**

Submitted on 24 Nov 2021

**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 : **2020LYSE1251**

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 476

(Neuroscience et Cognition)

Spécialité de doctorat :

**Discipline** : Neurosciences cognitives

Soutenue publiquement le 30 Novembre 2020, par :

Rémi JANET

---

**Relation entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales des réseaux impliqués dans la dominance sociale, les émotions et le contrôle exécutif : une étude IRM-TEP combinée.**

---

Thèse dirigée par **Jean-Claude DREHER** (CNRS)

Devant le jury composé de :

**Dr. Jean-Claude DREHER**, *Directeur de thèse*

**Dr. Mathias PESSIGLIONE**, Rapporteur

**Dr. Carmen SANDI**, Rapporteur

**Dr. Sylvie GRANON**, Examinatrice

**Dr. Emiliano MACALUSO**, Examineur

## **Université Claude Bernard – LYON 1**

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

### **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOT

### **COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE**

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON





# Table of Contents

Remerciements .....	8
Abstract.....	9
Résumé.....	10
Synthèse .....	11
Chapitre 1. Comportements sociaux et lien avec le système sérotoninergique.....	14
I.    La sérotonine, un acteur clé des comportements sociaux .....	15
1.    5HT généralités .....	15
1.    Découverte, synthèse et localisation.....	15
2.    5HT récepteurs, localisation cérébrale et grandes fonctions .....	16
2.    La régulation de la sérotonine .....	19
1.    Monoamine Oxydase .....	19
2.    Le transporteur de recapture de la sérotonine un régulateur clé de la transmission sérotoninergique .....	19
3.    Le système sérotoninergique et son rôle dans les comportements sociaux .....	20
1.    Les apports des modulations pharmacologiques et des études cliniques.....	21
2.    Les apports de la génétique.....	23
4.    L'étude du transporteur de la sérotonine : choix du [ <sup>11</sup> C]DASB .....	24
II.   Réseaux neuronaux étudiés en lien avec le système sérotoninergique .....	26
1.    Réseau de l'apprentissage de la dominance sociale.....	27
1.    Les comportements de dominance sociale chez l'animal .....	27
2.    Les comportements de dominance sociale chez l'humain.....	28
3.    Réseau de l'apprentissage de la dominance sociale.....	31
4.    La sérotonine et son rôle dans l'apprentissage .....	35
2.    Réseau de la perception émotionnelle .....	39
1.    Processus émotionnels sous le prisme de la dominance sociale .....	39
2.    Le réseau impliqué dans la perception émotionnelle chez l'homme .....	39
3.    Liens avec le système sérotoninergique .....	41
3.    Les réseaux, du contrôle exécutif, de la saillance et du mode par défaut.....	43
1.    Composition et fonction des réseaux .....	43

2.	Influence du système sérotoninergique.....	44
4.	Objectifs de thèse et hypothèses de travail.....	45
5.	Approches expérimentales et méthodologiques.....	48
1.	Participants.....	48
2.	Procédure générale .....	48
3.	Tâches comportementales.....	51
4.	Acquisition et traitement des données TEP et IRM .....	55
5.	Analyses statistiques comportementales .....	57
Chapitre 2.	Résultats expérimentaux.....	59
I.	Serotonin transporter availability modulate cumulative prediction error encoding in the nucleus accumbens during social competition in humans.....	60
II.	Serotonin transporter availability modulates amygdala reactivity and connectivity when viewing emotional faces .....	101
1.	Introduction.....	102
2.	Methods.....	105
3.	Results.....	109
4.	Discussion .....	112
5.	Supplementary data.....	120
III.	Dorsal raphe nucleus SERT availability is related to executive network connectivity 125	
1.	Introduction.....	127
2.	Methods.....	129
3.	Results.....	134
4.	Discussion .....	136
IV.	Annexes .....	139
Chapitre 3.	Discussion générale.....	141
References.....		

## Abréviations :

5HT	Sérotonine
5HTR	Récepteurs sérotoninergiques
SERT	Transporteur de recapture de la sérotonine
DA	Dopamine
5-HTP	5-hydroxytryptophane
TRP	Tryptophane
TPH	Tryptophane hydroxylase
BHE	Barrière hématoencéphalique
MAO	Monoamine oxydase
ISRS ou SSRI	Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
DRN	Noyau dorsal du raphé
Nacc	Noyau accumbens
PFC	Cortex Préfrontal
vmPFC	Cortex Préfrontal ventomédian
dmPFC	Cortex Préfrontal dorsomédian
dIPFC	Cortex Préfrontal dorsolatéral
[ <sup>11</sup> C]-DASB	<sup>11</sup> C-3-amino-4-(2-diméthylaminométhylphénylsulfanyl) - benzonitrile
TEP	Tomographie par émission de positron
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
rs-IRMf	Imagerie de repos par résonance magnétique fonctionnelle
ACC	Cortex cingulaire antérieur



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail que j'ai effectué au cours des quatre années précédentes. Je remercie Sylvie Granon et Emiliano Macaluso pour leur implication en tant que membre du jury et plus particulièrement Mathias Pessiglione et Carmen Sandi qui ont accepté de relire mon manuscrit. Je remercie également Jean-Claude Dreher qui m'a fait confiance et m'a permis de suivre le chemin de la recherche académique jusqu'à présent.

Je remercie également toutes les personnes avec qui j'ai pu échanger, apprendre et progresser et sans qui ce travail aurait été bien plus compliqué. Je remercie donc Jérôme, Inès et Nicola pour leur aide dans le traitement des images de TEP ainsi que Ludo, Sophie, Véronique et Lise qui m'ont assisté lors des acquisitions.

Concernant les personnes de l'équipe, je remercie bien entendu Seongnim qui m'a appris à apprendre. Andres, qui m'a assisté dans mes débuts et Romain qui a conceptualisé le projet avec nous. Je tiens tout particulièrement à remercier Remi P. qui a été pour moi un atout pour ses connaissances et sa motivation. Sans oublier Alexia, Elodie, Suki, Sasa, Jiawei, Valentin, Toan, Julien mais aussi Izem et Diane.

Je voudrais aussi remercier Amra Belhocine et Fatima Nair pour m'avoir permis de travailler dans de super conditions.

Je tiens également à remercier mes proches qui ont su me reconforter et me changer les idées lors des petits coups de blues. Mes parents qui ont toujours cru en moi et qui j'espère y croient encore. Ma grand-mère, mon parrain, ma marraine et Alain sur qui je peux toujours compter (les autres aussi, pas de jaloux). Je remercie aussi mes cousins cousines, Nicolas (avec qui nous avons battu tous les records sur PES6, ce qui défoule bien après une bonne journée), Margaux (qui me fera toujours sourire même sans rien dire), Anthéa et Hélios (avec qui GTA n'a plus de secret pour nous), Gab et Snook. J'adresse également une pensée toute particulière au Jo parti trop tôt. J'ai une petite pensée également pour Léa ma filleule et sa mère Bénédicte.

Je vais aussi remercier Benoit, Martin et Julien pour nos parties de poker et nos journées sport qui vident l'esprit et font du bien au corps. Caroline avec qui une petite bière fait toujours du bien. Les amis de la fac, Nadia, Maxime, Mathilda et Baptiste qui ont traversé ou vont traverser les mêmes galères. Tous mes colloqs qui ont cru un jour que je changerai le monde, Corine et Annie-Pierre ou pas Baptiste et Maxime.

Enfin je voudrais tout particulièrement remercier Aurélie Brecier avec qui je partage ma vie depuis un petit bout de temps. Sans elle la vie serait plus morose et beaucoup moins agréable. Je te souhaite tout le meilleur pour ton manuscrit.

## Abstract

Serotonin, a neuromodulator present in almost the entire central nervous system, is involved in a large number of cognitive (e.g. learning), emotional and motivational processes. Its transporter, a presynaptic membrane protein, allows its recapture and thus modulates the action of serotonin within different cerebral networks. However, the relationship between serotonin transporter levels and brain networks involved in different aspects of behavior remains poorly understood. In this thesis, we used multimodal imaging, combining PET and fMRI to understand the links between serotonin transporter levels and the networks involved in processes of executive control, emotion processing and social rank learning. Free serotonin transporter levels were labeled using [11C]-DASB.

In a first experiment, we studied the brain network involved in learning social rank during competition. A neuro-computational approach allowed us to highlight a modulation of social rank learning by the level of serotonin transporter present in the dorsal raphe nucleus. In addition, the level of the serotonin transporter in the dorsal raphe nucleus modulates the activity of a cerebral network involved in the learning by modulating the encoding of the predictive value of the chosen opponent.

In a second step, we were interested in the network supporting the emotional perception from faces. The increase of the level of free serotonin transporter in the nucleus of raphe is associated with a hyper-reactivity of the amygdala during the perception of facial emotions. In addition, a study of the functional connectivity of the amygdala as a function of the level of transporter in the nucleus of raphe revealed an increase in connectivity between the amygdala and areas of the dorsolateral prefrontal cortex when viewing emotions depicting fear and anger.

Finally, we also studied the modulation of the functional connectivity of the executive, the salience and the default mode networks by the level of serotonin transporter present in the dorsal raphe nucleus. Only the executive control network, involved in attentional and mnemonic processes, shows an increase in its global connectivity with the decrease in serotonin transporter availability level of dorsal raphe nucleus.

Overall, these results show that the availability of serotonin transporter in the dorsal raphe nucleus modulates, learning of social hierarchy rank, sensitivity to external stimuli such as emotions, as well as executive control and their respective brain networks. The study of these relationships is therefore of societal and clinical importance because of the strong link between the serotonergic system and anxiety disorders.

## Résumé

La sérotonine, un neuromodulateur présent dans la quasi-totalité du système nerveux central, est impliquée dans un grand nombre de processus cognitifs (eg. apprentissage), émotionnels et motivationnels. Son transporteur, une protéine membranaire présynaptique, permet sa recapture et module ainsi l'action de la sérotonine au sein de différents réseaux cérébraux. Cependant, la relation entre le taux de transporteur de la sérotonine et réseaux cérébraux impliqués dans différents aspects du comportement reste mal comprise. Dans cette thèse, nous avons utilisé l'imagerie multimodale, combinant PET et IRMf pour comprendre les liens existants entre le taux de transporteur de la sérotonine et des réseaux impliqués dans les processus de contrôle exécutif de traitement des émotions et d'apprentissage du rang social. Le taux de transporteur libre de la sérotonine a été marqué à l'aide du [<sup>11</sup>C]DASB.

Dans une première expérience, nous avons étudié le réseau cérébral engagé dans l'apprentissage du rang social lors d'une compétition. Une approche neuro-computationnelle nous a permis de mettre en évidence une modulation de l'apprentissage du rang social par le taux de transporteur de la sérotonine présent dans le noyau dorsal du raphé. De plus, ce taux de transporteur de la sérotonine du raphé module l'activité d'un réseau cérébral impliqué dans cet apprentissage en modulant l'encodage de la valeur attendue de l'opposant choisi.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au réseau soutenant la perception émotionnelle à partir de visages. L'augmentation du taux de transporteur libre de la sérotonine dans le noyau du raphé est associée à une hyperréactivité de l'amygdale lors de la perception d'émotions faciales. De plus, une étude de la connectivité fonctionnelle de l'amygdale en fonction du taux de transporteur dans le noyau du raphé a révélé une augmentation de la connectivité entre l'amygdale et les aires du cortex préfrontal dorsolatéral lors de la visualisation d'émotions au caractère négatif (peur et colère).

Finalement, nous avons aussi étudié la modulation de la connectivité fonctionnelle des réseaux exécutifs, de la saillance et du mode par défaut par le taux de transporteur de la sérotonine présent dans le raphé. Seul le réseau du contrôle exécutif, impliqué dans les processus attentionnels et mnésiques révèle une augmentation de sa connectivité globale avec la diminution de la disponibilité en transporteur au niveau du raphé.

Dans leur ensemble, ces résultats montrent que la disponibilité en transporteur sérotoninergique dans le raphé module, l'apprentissage de la hiérarchie de rang, la sensibilité aux stimuli extérieurs tels que les émotions, ainsi que le contrôle exécutif et leurs réseaux cérébraux respectifs. L'étude de ces relations revêt donc une importance sociétale et clinique du fait du lien fort entre le système sérotoninergique et les troubles anxieux.

## Synthèse

La sérotonine fut initialement découverte en 1937, dans les muqueuses gastriques par Erspamer et Vialli. Ce n'est qu'en 1954 qu'elle fut identifiée comme neurotransmetteur. Depuis, le système sérotoninergique est impliqué dans un grand nombre de processus cognitifs, émotionnels et motivationnels mais également physiologiques. La sérotoninergique fait partie des neuromodulateurs cérébraux. Les neuromodulateurs sont des neurotransmetteurs capables de modifier l'activité de plusieurs populations de neurones simultanément. Les projections sérotoninergiques prennent naissance dans le noyau du raphé situé dans le tronc cérébral et projettent très largement dans la quasi-totalité du système nerveux central. La régulation synaptique du taux de sérotonine est sous le contrôle du transporteur de la recapture sérotoninergique.

La sérotonine et sa régulation synaptique ont initialement été impliquées dans les pathologies mentales, et les troubles de l'humeur. Ainsi une large gamme d'outils thérapeutiques a été mise au point afin de traiter de telles pathologies. Parmi les molécules les plus utilisées pour le traitement de ces pathologies, une grande famille a pour cible le transporteur de recapture de la sérotonine : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). A l'origine, ces ISRS sont des antidépresseurs, mais aujourd'hui leur indication thérapeutique s'est largement étendue et ils sont utilisés pour traiter les troubles d'anxiété générale, les phobies sociales ou encore les troubles obsessionnels compulsifs. De par sa fonction, le transporteur de la sérotonine occupe donc un rôle majeur dans la régulation homéostatique des réseaux neuronaux soutenant les processus cognitifs et donc les comportements associés. Cependant cette relation reste aujourd'hui encore mal connue.

Dans cette thèse nous étudions la relation qui existe entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales de différents réseaux. Pour cela nous avons réalisé une acquisition simultanée du taux de transporteur de la sérotonine et des activités cérébrales à l'aide d'une IRM-TEP combinée. Le marquage du taux de transporteur libre s'effectue grâce au [<sup>11</sup>C]DASB ou carbone 11, 3-amino-4-(2-diméthylaminométhylphénylsulfanyl)-benzotrile. L'acquisition simultanée, de ce taux de transporteur et des activités cérébrales, nous permet de nous assurer d'une forte relation temporelle entre ces deux mesures. Nous allons focaliser notre travail sur plusieurs réseaux neuronaux impliqués dans des processus de saillance perceptive, de contrôle exécutif, de traitement des émotions et de l'apprentissage du rang social. Ces réseaux, soutiennent des comportements et capacités différents qui peuvent tout de même être regroupés sous un thème commun : celui des comportements sociaux. Pour les mettre en évidence, nous avons utilisé des tâches comportementales connues pour engager les régions cérébrales clés de ces réseaux.

Pour débiter, une revue de la littérature sur les connaissances actuelles des relations entre la sérotonine et les comportements sociaux a été effectuée. Cette revue porte sur les grands réseaux qui font l'objet de notre étude dans ce travail. Nous commencerons par des généralités sur le système sérotoninergique, puis nous détaillerons les comportements relatifs aux réseaux étudiés et les preuves d'une implication sérotoninergique. Nous terminerons par un rappel des



objectifs et méthodes utilisés pour mettre en évidence ces relations entre le transporteur de la sérotonine et les activités de nos réseaux.

Notre premier objectif est d'étudier les relations existantes dans l'apprentissage de rang sociaux. En effet, des études ont révélé que la position hiérarchique d'un individu au sein d'un groupe est liée à son taux de sérotonine. Plus l'individu a un rang social élevé, plus son taux de sérotonine est important. De plus, des études génétiques ont mis en évidence la relation entre la hiérarchisation du groupe et l'allèle SLC6A4 régulant le taux d'expression du transporteur de la sérotonine. Les régions impliquées dans ce réseau sont principalement le striatum et le cortex préfrontal. La tâche comportementale employée pour révéler ce réseau est une tâche d'apprentissage du rang social par compétition. Dans cette tâche, l'individu est placé dans un groupe de 4 personnes (lui inclus). A chaque tour, deux opposants de son groupe lui sont présentés. Il doit alors choisir l'individu avec qui il compte challenger. Puis après la compétition, il reçoit le résultat de celle-ci, à savoir une victoire ou une défaite. L'analyse comportementale couplant une approche computationnelle de cet apprentissage, nous a permis de démontrer qu'une faible disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé est associée à une plus grande vitesse d'apprentissage. De plus le striatum ventral encodant la valeur de l'opposant est plus activé au moment de la réception de la récompense chez les individus ayant une faible disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le noyau dorsal du raphé. Enfin, il semblerait que plus la disponibilité en transporteur de la sérotonine est faible, dans ce même noyau, moins les individus sont confiants dans leur chance de succès lors d'une compétition. Aussi, nous n'avons pas retrouvé de tels relations avec le taux de transporteur de la sérotonine lors d'une tâche non sociale, ce qui laisse penser le système sérotoninergique soit particulièrement important dans un contexte social.

La perception émotionnelle représente le second réseau étudié. Les dysfonctions de la perception émotionnelle sont fortement liées au fonctionnement du système sérotoninergique. De précédentes études ont démontré une corrélation négative entre la réactivité de l'amygdale face aux émotions et le taux de transporteur de la sérotonine de cette même région. Cependant, des études morphologiques ont révélé des différences d'innervation sérotoninergique entre les sous régions de l'amygdale. Nos résultats indiquent des différences de corrélation entre la réactivité de l'amygdale et le taux de transporteur de la sérotonine dans le raphé en fonction de la sous-région amygdalienne. De plus ils révèlent une modulation de la connectivité entre l'amygdale médiale et les régions préfrontales en fonction du taux de transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé. Enfin, le niveau d'anxiété est corrélé à la réactivité de l'amygdale droite, mais ne semble pas en lien avec le taux de transporteur de la sérotonine.

Pour finir, nous avons décidé d'étudier les modulations de la connectivité fonctionnelle des réseaux exécutifs, de la saillance et du mode par défaut par le taux de transporteur de la sérotonine présent dans le raphé. Pour cela nous avons utilisé des régions prédéfinies représentant ces réseaux et étudié les variations de mesure de connectivité en fonction du taux de transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé. Ces mesures de connectivité ont été obtenues avec la théorie des graphes. Les résultats démontrent que la connectivité globale du réseau du mode par défaut et de la saillance n'est pas modulée par le taux de transporteur de la sérotonine présent dans le noyau du raphé. Cependant une modulation des paramètres de

connectivité du réseau exécutif a été mise en évidence. Ainsi une meilleure communication des informations au sein de ce réseau est en lien avec une augmentation de la disponibilité en transporteur de la sérotonine du noyau dorsal du raphé. En particulier, une modulation de la connectivité dans le lobule pariétal droit a été révélée.

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que le taux de transporteur libre de la sérotonine, reflet indirecte de l'activité sérotoninergique, module les processus neuronaux impliqués dans la compétition sociale, la perception émotionnelle et le contrôle exécutif. Ceci nous permet de penser que la sérotonine régule de façon générale l'intégration du contexte dans lequel le sujet évolue, et particulièrement dans les processus sociaux et modulerait ainsi la planification sur le long terme.

## **Chapitre 1. Comportements sociaux et lien avec le système sérotoninergique**

## I. La sérotonine, un acteur clé des comportements sociaux

### 1. 5HT généralités

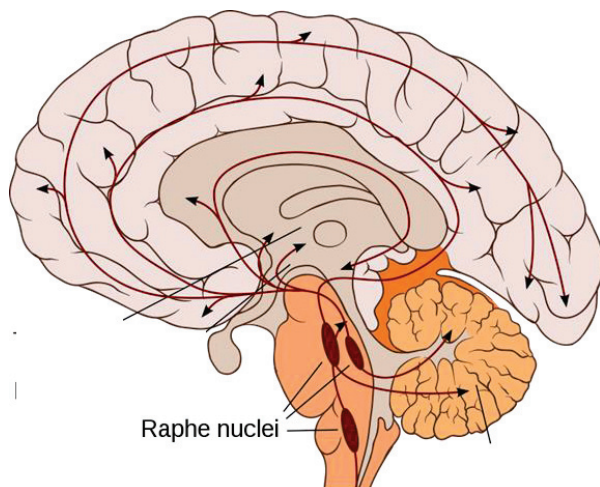
#### 1. Découverte, synthèse et localisation

La sérotonine a été découverte par Erspamer et Vialli en 1937 dans les muqueuses gastriques, puis retrouvée en 1954 par Twarog et Page dans le système nerveux des mollusques. Elle fut caractérisée chimiquement dans les années 1940-50 par Maurice M. Rapport et ses collaborateurs (Erspamer & Vialli, 1937; Rapport, 1949; Rapport, Green, & Page, 1948b, 1948a). Elle a très tôt été impliquée dans les pathologies mentales chez l'homme pour son rôle de neurotransmetteur (Wooley & Shaw, 1954).

La sérotonine (5-HT) est synthétisée à partir du tryptophane (TRP), un acide aminé essentiel non synthétisé par l'organisme et donc apporté par l'alimentation. Ce TRP, une fois assimilé dans le sang, est amené sur les lieux de synthèse, puis transformé en 5-HT par deux réactions enzymatiques, dont une enzyme est commune à la synthèse d'une autre monoamine, la dopamine (DA). La première réaction consiste à transformer le TRP en 5-hydroxy-tryptophane (5-HTP) par l'ajout d'un groupement hydroxyle par la tryptophane/phénylalanine hydroxylase (TPH). Puis la deuxième enzyme, la 5-hydroxy tryptophane décarboxylase, transforme la 5-HTP en sérotonine (5-HT) en supprimant le groupement carboxyle présent.

Chez les vertébrés, la quantité de 5-HT produite dans les noyaux du tronc cérébral est dépendante de la quantité de tyrosine disponible en périphérie pour passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Yuwiler et al., 1977). En effet le tryptophane a besoin d'un transporteur actif pour traverser la BHE (Oldendorf, 1971), mais ce transporteur membranaire n'est pas sélectif du tryptophane et véhicule d'autres acides aminés comme la valine, la leucine ou l'isoleucine. Ainsi, il est possible de faire baisser la quantité de tryptophane dans le cerveau en administrant un excès de certains de ces autres acides aminés.

Dans le cerveau, les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans 9 noyaux (de B1 à B9) du tronc cérébral, l'ensemble constitue les noyaux du raphé. Ces neurones à 5-HT représentent 1 neurone pour environ 1 000 000 de neurones totaux dans le système nerveux central chez l'humain. Comme chez les invertébrés, la sérotonine est présente dans tout le système nerveux central. Les projections sérotoninergiques chez les vertébrés et les invertébrés sont importantes et complexes, elles innervent l'ensemble du système nerveux central Figure 1.

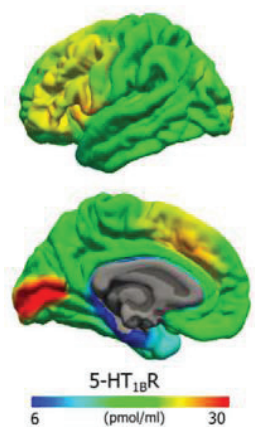


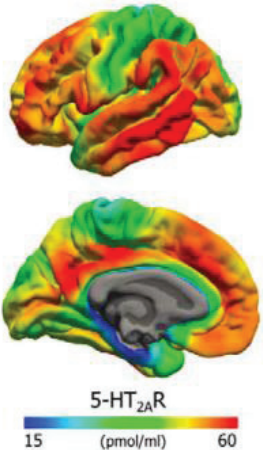
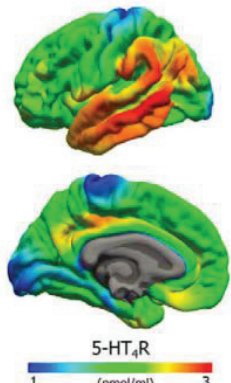
**Figure 1: schéma de la localisation des noyaux du raphé et des projections sérotoninergiques du système nerveux central. Tiré de Lippincott Williams & Wilkins (2007)**

## 2. 5HT récepteurs, localisation cérébrale et grandes fonctions

Il existe une multitude de récepteurs sérotoninergiques avec des localisations spécifiques et des fonctions particulières. Sept différentes familles de récepteurs regroupant 14 sous-types sont exprimées et retrouvées dans le cerveau humain. Dans cette revue de la littérature, nous faisons une présentation non exhaustive de ces derniers et résumons ces informations dans le tableau ci-dessous.

Récepteur	Localisation	Fonctions	Marquage TEP (exemple)
5-HT <sub>1A</sub>	Corps cellulaires des neurones sérotoninergiques du raphé.  Cortex cérébral, Hippocampe, Amygdale et le noyau du raphé	Stress, régulation émotionnelle, mémoire, cognition...	<p>5-HT<sub>1A</sub>R 6 (pmol/ml) 50</p>
5-HT <sub>1B</sub>	Partie distale des neurones	Humeur, nutrition	

	<p>sérotinergiques du raphé.</p> <p>Cortex frontal, Hippocampe et ganglions de la base (Pallidum, Putamen, Caudate)</p>		
5-HT1D	<p>Partie distale des neurones sérotinergiques du raphé.</p> <p>Cortex frontal, Hippocampe et ganglions de la base (Pallidum, Putamen, Caudate)</p>	Humeur, nutrition	
5-HT1E	Cortex frontal, Hippocampe et bulbe olfactif	Mémoire	
5-HT1F	Hippocampe, cortex	Vasoconstriction, humeur	

5-HT <sub>2A</sub>	Thalamus, Complexe vagale dorsal, Noyau de l'hypoglosse, Cortex	Humeur, attention, mémoire et contrôle respiratoire	 <p>5-HT<sub>2A</sub>R 15 (pmol/ml) 60</p>
5-HT <sub>2B</sub>	Cortex	Sensation tactile, effets hallucinogènes des amphétamines	
5-HT <sub>2C</sub>	Le noyau du raphé, amygdale, noyaux sous-thalamiques, Habenula	Humeur, Impulsivité, nutrition, interaction sociale, locomotion, modulation dopaminergique	
5-HT <sub>3A-E</sub>	Hippocampe, Amygdale, Striatum, nerf vague	Humeur, réflexe vomitif	
5-HT <sub>4</sub>	Hypothalamus, hippocampe, Striatum et substance noire	Récompense, nutrition, cognition	 <p>5-HT<sub>4</sub>R 1 (pmol/ml) 3</p>

5-HT5A	Hypothalamus, Thalamus, Hippocampe, Striatum, Cortex	Humeur, émotions, rythme circadien	
5-HT6	Hippocampe, Striatum, Cortex, tubercle olfactif	Apprentissage, émotions, mémoire, nutrition	
5-HT7	Raphé, Hypothalamus, Thalamus, Hippocampe, Amygdale, Cx	Humeur, sommeil, apprentissage, émotions, mémoire	

**Tableau 1: résumé non exhaustif des récepteurs de la sérotonine, de leurs principales localisations et de leurs implications fonctionnelles.**

## 2. La régulation de la sérotonine

### 1. Monoamine Oxydase

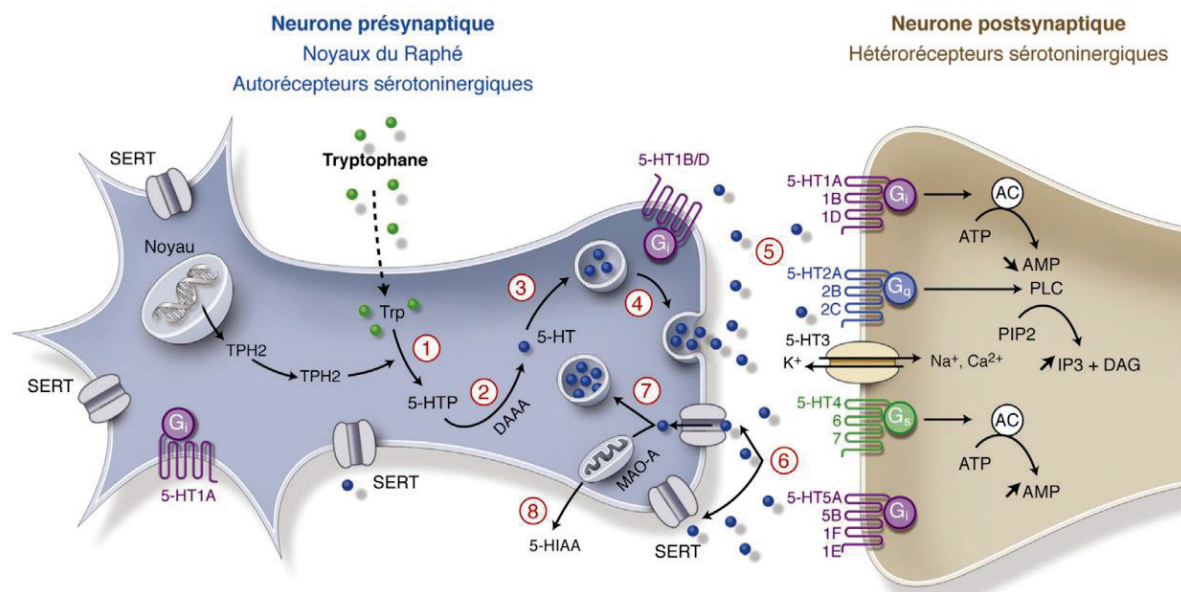
La dégradation enzymatique de la sérotonine est principalement assurée par la monoamine oxydase (MAO), une enzyme liée aux mitochondries qui nécessite le dinucléotide flavine-adénine comme cofacteur (Figure 2, 7) et 8). La MAO catalyse la désamination oxydative de la 5-HT en la transformant en 5-hydroxy-3-indolacétaldéhyde, qui est ensuite transformée en acide 5-hydroxy-3-indolacétique par l'aldéhyde déshydrogénase. La MAO sert également à la dégradation d'autres neurotransmetteurs monoaminés, tels que la norépinéphrine, la dopamine et les oligoamines. Deux isoenzymes de la MAO, appelées A et B, ont été identifiées. Elles diffèrent par leurs bases génétiques, leur régulation transcriptionnelle, leur préférence de substrat, leur affinité pour les inhibiteurs et leur distribution régionale. Bien que la MAO A présente la plus forte préférence pour la 5-HT et catalyse son métabolisme dans des conditions physiologiques, la MAO B est la seule isoenzyme qui a été identifiée dans les neurones sérotoninergiques.

### 2. Le transporteur de recapture de la sérotonine un régulateur clé de la transmission sérotoninergique

Tandis que la MOA est une enzyme de dégradation de la sérotonine, le **transporteur de la sérotonine est lui un des principaux régulateurs de la quantité de sérotonine synaptique** (Figure 2, 6). Le transporteur de sérotonine (SERT), également connu sous le nom de transporteur de sérotonine sodium dépendant est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le gène SLC6A4. Le SERT est une protéine membranaire du neurone présynaptique, qui a pour rôle de transporter la sérotonine de la fente synaptique vers le neurone présynaptique. Ce transport de la sérotonine par la protéine SERT met fin à l'action de la sérotonine dans la synapse. Il permet par la même occasion un recyclage de celle-ci, ce qui est un avantage énergétique. En effet, cela



évite au neurone de devoir produire à nouveau une quantité équivalente à celle libérée dans l'espace synaptique pour assurer une nouvelle transmission de signal. Cette protéine est la cible de nombreux antidépresseurs de la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture Sérotoninergique (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques.



**Figure 2 : Schéma récapitulatif des différents récepteurs du système sérotoninergique dans la synapse. Les récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B/D sont des autorécepteurs permettant une régulation de la libération synaptique de la sérotonine. Le transporteur de la recapture sérotoninergique permet lui de réguler la quantité de sérotonine synaptique. Les hétérorécepteurs sont situés sur le neurone postsynaptique et permettent la transmission du signal. 1 et 2) Synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane. 3) Encapsulage de la sérotonine dans les vésicules présynaptique. 4) Libération sérotoninergique. 5) Transmission du signal au neurone postsynaptique. 6) Recapture de la sérotonine par le transporteur de recapture sérotoninergique (SERT). 7) Recyclage de la sérotonine. 8) Dégradation par la monoamine oxydase. Schéma tiré de David & Gardier, 2016**

### 3. Le système sérotoninergique et son rôle dans les comportements sociaux

L'étude du rôle de la sérotonine et plus largement du système sérotoninergique est permise par certaines manipulations en rapport avec l'observation d'un comportement. Les résultats fonctionnels du système sérotoninergique peuvent être modulés sur le plan pharmacologique. Ce taux de sérotonine peut être augmenté par l'administration de substances qui libèrent de la sérotonine ou réduisent l'absorption de celle-ci dans la fente synaptique ou encore par un régime

riche en précurseur de la sérotonine. Ce taux peut également être appauvri par des lésions sélectives utilisant des toxines ciblées, par le blocage de la synthèse de la sérotonine ou par des régimes alimentaires pauvres en tryptophane (Young, 2015). Le rôle de la sérotonine peut également être étudié de manière plus locale, par des perfusions intra-cérébroventriculaires directes de sérotonine, ou par celui de diverses substances qui activent ou bloquent plus ou moins spécifiquement un ou plusieurs récepteurs de la 5-HT. Pour résumer, la modulation s'exerce donc de façon globale (lors d'un régime pauvre en tryptophane) ou de façon plus locale (comme lors de l'injection ciblée de molécules dans une région cérébrale particulière). L'existence d'une pléthore de classes et de sous-types de récepteurs de la 5-HT ajoute certainement de la complexité, surtout ayant connaissance du fait que l'expression des récepteurs peut se faire de façon concomitante dans une même région cérébrale (cf. Tableau 1, localisation des récepteurs de la sérotonine). Cependant, ces études pharmacologiques ne sont pas les seules permettant d'obtenir des informations sur les fonctions du système sérotoninergique. Des études cliniques sur des patients ayant des dysfonctionnements du système sérotoninergique permettent également d'accumuler des indices quant au rôle de la sérotonine.

Attention, il faut bien noter que toutes les interventions permettant d'étudier le système sérotoninergique ne sont pas réalisables chez l'homme et que les traitements par ajout ou suppression du tryptophane n'agissent pas uniquement sur le taux de sérotonine, car le tryptophane peut également être le précurseur d'autres molécules.

## **1. Les apports des modulations pharmacologiques et des études cliniques**

La sérotonine joue un rôle central dans les comportements sociaux. Bien qu'elle soit majoritairement connue pour son rôle dans la dépression et dans les troubles de l'humeur, elle est également impliquée dans de multiples processus neurocognitifs sous-tendant l'apprentissage, la prise de décision, et la cognition sociale ou encore la réactivité émotionnelle (Kiser et al., 2012; Meneses & Liy-Salmeron, 2012). Relativement rapidement, les données recueillies auprès de populations cliniques ont suggéré que les mécanismes par lesquels les antidépresseurs ont leurs effets thérapeutiques peuvent inclure des améliorations des fonctions sociales (Tse & Bond, 2002a, 2002b). De plus, des études montrent que la consommation de drogues telles que la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, qui peut renforcer l'activité de la sérotonine, augmente également la valeur des contacts sociaux (Parrott, 2004). Il existe donc un lien relativement fort entre les processus cognitifs régulant les comportements sociaux et le système sérotoninergique. Pour ce qui est des preuves neuronales démontrant que la sérotonine exerce un rôle majeur dans les processus sociaux, des expériences en laboratoire, impliquant des volontaires sains adultes, montrent que les traitements qui augmentent l'activité sérotoninergique (par exemple, l'administration d'ISRS) influencent les mesures psychométriques et le résultat de tâches impliquant des comportements pro-sociaux (Knutson et al., 1998; M. J. Raleigh et al., 1980; Young & Leyton, 2002). On observe également une accumulation de preuves démontrant que la sérotonine joue un rôle important dans la modulation des échanges sociaux,

ainsi que dans leur évaluation en termes d'équité et de réciprocité. En effet, une étude révèle que l'ingestion d'une molécule réduisant le taux de tryptophane entraîne une diminution de la motivation pour la coopération et une hausse du taux de représailles lorsque l'injustice est dirigé vers l'individu lui-même (Crockett et al., 2013). On voit donc qu'une diminution du tryptophane, et donc par conséquent du taux de sérotonine entraîne une « mauvaise » adaptation sociale de l'individu. Il est alors plus personnel et centré sur lui-même. Ceci pourra entraîner une chute de son soutien social, son isolation progressive du groupe et potentiellement l'apparition de troubles physiques et psychologiques (Haraux, 2010).

Aussi, la sérotonine entretient un lien étroit avec les comportements de dominance sociale. En effet, chez le primate non humain Raleigh et ses collègues ont démontré que l'administration d'ISRS chez un mâle et de molécule anti-sérotoninergique (fenfluramine) chez les autres mâles d'un groupe duquel le dominant avait préalablement été substitué, entraîne l'établissement d'une nouvelle hiérarchie de dominance (Michael J. Raleigh et al., 1991). Ainsi le mâle ayant reçu des ISRS devient dominant tandis que les autres deviennent dominés et ce jusqu'à un retour à la normale (par rapport aux positions hiérarchiques établies avant la modulation pharmacologique). Si maintenant les traitements sont inversés, le même processus apparaît à nouveau, avec l'individu ayant reçu la molécule pro-sérotoninergique qui devient dominant et les autres qui deviennent dominés. Plus récemment, il a été démontré que chez les primates, le dominant a une quantité plus importante de matière grise dans le noyau du raphé dorsal (Noonan et al., 2014), région centrale de production de la sérotonine cérébrale, suggérant une plus forte activité sérotoninergique. Ces résultats préalablement observés chez le primate ont également été reproduits chez l'homme. L'administration de tryptophane chez l'homme (par supplémentation alimentaire) entraîne une augmentation des comportements de dominance et d'agression (Moskowitz et al., 2001). De même, les processus de comparaison sociale, qui permettent à l'individu de se situer dans un groupe, semblent également altérés chez les individus ayant subi une diminution pharmacologique du tryptophane (Bilderbeck et al., 2014). Il apparaît donc que la sérotonine puisse jouer un rôle primordial dans les processus impliqués dans l'apprentissage et l'adaptation aux hiérarchies de dominance sociale. En effet, en plus d'être présente à des taux variables entre l'individu en haut de l'échelle de dominance et ceux situés en bas, le niveau de sérotonine module l'expression des comportements de dominance et donc pourrait réguler l'apprentissage de cette dominance sociale.

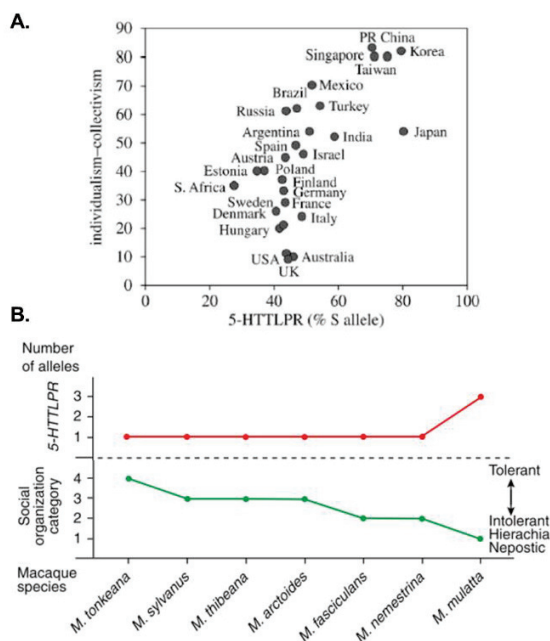
Parallèlement à son implication dans les processus de dominance sociale, la sérotonine joue également un rôle dans les processus de perception et d'intégration émotionnelle. Cette perception émotionnelle est un comportement clé dans la régulation des interactions sociales. Ce rôle est fortement soutenu par le fait que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont un traitement efficace des troubles de l'humeur en lien avec la perception émotionnelle (Murrough et al. 2011a, b; Stockmeier 2003) in. Les ISRS sont considérés comme un traitement de première ligne pour les troubles anxieux et dépressifs qui sont eux, associés à un trouble de la perception émotionnelle. Le mécanisme d'action de ce médicament est d'augmenter la concentration synaptique de la sérotonine en se liant et en inhibant le transporteur présynaptique de recaptage de la sérotonine et en diminuant la réactivité des autorécepteurs 5-HT. L'idée est que cette concentration accrue de sérotonine, en particulier dans les synapses

limbiques, entraîne une évaluation plus positive des informations émotionnelles. Avec le temps, ce changement entraîne progressivement un effet antidépresseur clinique, car le traitement cognitif conscient est altéré et les associations émotionnelles antérieures sont modifiées.

## 2. Les apports de la génétique

La diversité allélique du transporteur de la sérotonine a été mise en relation avec la hiérarchisation des groupes. Ainsi, plus un groupe possède d'individus porteurs d'un allèle court « S », plus ce groupe tend à avoir une forte hiérarchisation (valable aussi bien pour les sociétés humaines Figure 3.A et les groupes de primates Figure 3.B) (Canli & Lesch, 2007; Chiao, 2010). On peut également indiquer que l'allèle court du transporteur de la sérotonine, est associé à des niveaux plus élevés d'anxiété (Homberg et al., 2017; K.-P. et al. Lesch, 1996) et une plus forte prévalence des troubles dépressifs (Caspi et al., 2003). Si l'on rapproche cette tendance avec le fait que les individus porteurs d'un allèle court sont globalement plus anxieux, on peut faire l'hypothèse que les groupes ayant une part importante d'individus possédant l'allèle court sont plus enclins à établir des hiérarchies afin d'augmenter la prédictibilité des interactions sociales et donc de diminuer les situations de stress. Cette étude indique que l'apparition d'individus porteurs de l'allèle court aurait entraîné une hiérarchisation plus importante de ces groupes. On peut donc supposer que les symptômes anxio-dépressifs seraient en lien avec le statut social de l'individu. Aussi, cette variation génotypique permet d'orienter l'attention vers les récompenses sociales, et modulerait ainsi le statut de dominance (Watson et al., 2009). Enfin, l'allèle court est associé à une plus grande sensibilité neuronales face aux événements négatifs couplée à une adaptation comportementale moins efficace face à ces événements (DenOuden et al., 2013; Munafò et al., 2008). En effet, dans une tâche d'apprentissage avec inversion probabiliste, les comportements d'évitement des pertes sont moins marqués chez les individus porteurs de l'allèle court. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la sérotonine, et son transporteur membranaire jouent un rôle pivot dans l'établissement des hiérarchies sociales et dans la gestion du stress que de telles interactions peuvent générer.

Cependant, le lien entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales liées à un apprentissage de la dominance sociale reste encore inconnu. Si l'on ajoute à ceci le



**Figure 3: A. Lien existant entre le pourcentage d'allèle court « S » du transporteur de la sérotonine et niveau d'individualisme chez l'homme par pays. B. degré d'organisation des groupes en fonction du taux de la variation génétique de l'allèle codant le transporteur de la sérotonine chez le primate non humain. Tirée de (Canli & Lesch, 2007; Chiao, 2010)**

fait que les symptômes anxieux et dépressifs sont en partie sous la gouvernance du transporteur de la sérotonine, on se retrouve dans une triple interaction entre sérotonine, statut de dominance sociale et symptômes anxieux et dépressifs. La compréhension des mécanismes neuronaux à l'origine de l'établissement des hiérarchies de dominance peut apporter une explication concernant l'apparition de ces troubles.

#### 4. L'étude du transporteur de la sérotonine : choix du [<sup>11</sup>C]DASB

L'étude du taux de transporteur de la sérotonine peut être réalisée par différentes méthodes. Cette mesure au niveau cérébral, chez l'homme, peut se faire grâce à la technique de tomographie par émission de positrons (TEP). Brièvement, cette technique permet de localiser de façon spatiale et quantitative un traceur se fixant sur une molécule spécifique. Le traceur est composé d'une molécule se fixant sur la molécule endogène cible, et est couplé à un agent radioactif qui permet sa détection et sa localisation lors de sa désintégration. Les agents radioactifs sont des isotopes ayant une demi-vie relativement courte pour pouvoir observer leur désintégration et ainsi la localiser après injection et par conséquent localiser la molécule endogène cible du traceur. On pourra noter qu'il existe des traceurs tels que <sup>18</sup>F-fluorodésoxyglucose ou <sup>18</sup>F-FDG qui permet une acquisition dynamique (qui évolue au cours du temps) ou statique (en fonction du protocole choisit). C'est une molécule analogue au glucose sur laquelle est fixé un fluor radioactif. Il permet par exemple de visualiser la consommation de glucose par les cellules nerveuses. D'autres molécules permettent uniquement une étude statique sans variation au cours du temps. C'est le cas du traceur que nous utilisons lors de cette thèse le <sup>11</sup>C-3-amino-4-(2-diméthylaminométhylphénylsulfanyl) - benzonitrile ou [<sup>11</sup>C]DASB.

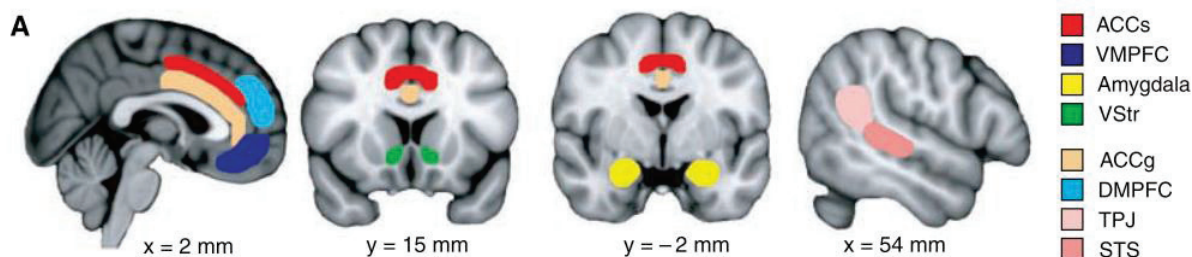
L'étude du transporteur de la sérotonine est possible par l'utilisation de telles molécules. Dans notre étude nous avons opté pour l'utilisation du [<sup>11</sup>C]DASB. En effet, il possède une spécificité de liaison plus grande avec le transporteur de recapture de la sérotonine que le <sup>11</sup>C-(+)-6β-(4-Méthyl- thiophenyl)-1,2,3,5,6α,10β-hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline (ou <sup>11</sup>C-McN 5652) (Frankle et al., 2004). De plus il semblerait que le <sup>11</sup>C-McN 5652 soit plus difficile à produire. Le [<sup>11</sup>C]DASB a déjà largement été utilisé en recherche. Chez l'animal comme chez l'homme, le potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]DASB reflèterait l'activité sérotoninergique au niveau cérébral (Ginovart et al., 2003; Meyer et al., 2004). Il faut cependant être très prudent quant à l'interprétation des résultats produits par le [<sup>11</sup>C]DASB. En effet, ce traceur marque uniquement le taux de transporteur libre de recapture de la sérotonine. Si l'on augmente la concentration de sérotonine chez le rongeur ou chez le primate (par supplémentation en précurseur), on observe alors une diminution du potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]DASB (Lundquist et al., 2008; Yamamoto et al., 2008). Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, la réduction de la sérotonine synaptique chez le primate a été associée à une réduction du potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]DASB, et non à l'augmentation attendue (Milak et al., 2005). Une interprétation possible est qu'une partie des transporteurs de la sérotonine est internalisée par le neurone afin de conserver la balance de la transmission sérotoninergique, et ainsi compenser la diminution de la sérotonine. Le processus inverse permettant l'expression plus importante de transporteur à la membrane synaptique

semble plus long à mettre en place. Enfin chez l'homme, il semblerait que la réduction de la sérotonine synaptique ne modifie pas le potentiel de liaison du [ $^{11}\text{C}$ ]DASB (Praschak-Rieder et al., 2005; Talbot et al., 2005). Pour résumer, le [ $^{11}\text{C}$ ]DASB permet le marquage du transporteur libre de la sérotonine. Son potentiel de liaison est réduit si l'on augmente la sérotonine circulante. Néanmoins une diminution de la sérotonine conduit soit à une diminution de potentiel de liaison, soit à aucun changement. L'interprétation des résultats est donc à prendre avec prudence.



## II. Réseaux neuronaux étudiés en lien avec le système sérotoninergique

Le "cerveau social" peut être divisé en deux réseaux principaux (O'Connell & Hofmann, 2012) : le première centré sur l'amygdale, traite la signification émotionnelle des stimuli sociaux (Dalgleish, 2004; J. E. Ledoux, 2002) ; le seconde centré sur le noyau accumbens est connu pour encoder la nature gratifiante des objets mais aussi des événements sociaux (Ruff & Fehr, 2014). Ces deux réseaux sont présents chez la plupart des vertébrés et leurs propriétés neurochimiques sont relativement similaires. Cependant on ne peut pas réduire le cerveau social à ces deux seules régions clés. Ainsi Behrens et ses collaborateurs ont proposé une vision plus globale du cerveau social et établit une autre définition de celui-ci. D'après leur étude, il existe deux grands groupes de régions cérébrales (Behrens et al., 2009) Figure 4. Le premier fait intervenir des régions qui permettent à l'individu de percevoir, mais aussi d'intégrer et d'apprendre dans un contexte social dans le cadre de référence égocentrique. On retrouve parmi ces régions le noyau accumbens et l'amygdale, mais il y a aussi le cortex préfrontal ventral médian et le sulcus du cortex cingulaire antérieur. L'autre réseau permet au sujet de suivre et comprendre les intentions d'autrui. Pour cela, un autre regroupement de régions cérébrales a été identifié et implique notamment la jonction temporo-pariétale, le sulcus temporal supérieur. Mais également le cortex préfrontal dorsal médian et le gyrus du cortex cingulaire antérieur.



**Figure 4: Schéma récapitulatif des principales aires cérébrales associées au traitement des informations sociales chez l'homme. Les régions en couleur primaire représentent les aires cérébrales impliquées dans les interactions sociales. Elles participent au traitement des informations dans un cadre de référence égocentrique, c'est-à-dire qu'elles encodent les actions du sujet. Les régions en couleur pastel représentent elles les régions impliquées dans le traitement des informations sociales mais dans un cadre allocentrique. C'est-à-dire qu'elles encodent les intentions d'autrui. Tiré de Behrens et al., 2009**

Dans cette thèse nous nous intéressons à plusieurs réseaux participant à différents processus comportementaux. Le réseau de l'apprentissage de la dominance sociale (sujet de notre premier axe d'étude), le réseau de la perception émotionnelle (sujet du second axe d'étude), et enfin le réseau de la saillance du contrôle exécutif et du mode par défaut (sujet de notre troisième et dernier axe d'étude). Ces réseaux distincts, supportent des comportements différents, interagissent durant les processus d'interactions sociales et participent donc à la bonne régulation de celle-ci. L'apprentissage de la dominance sociale permet à l'individu intégrant un groupe, de

se situer vis-à-vis des autres membres du groupe (mais aussi de situer les membres du groupe les uns par rapport aux autres) et ainsi d'interagir de façon optimale. La perception et l'intégration de signaux tels que les émotions, peuvent être interprétés comme des retours positifs ou négatifs résultant de l'interaction sociale. Elle joue également un rôle clé pour le maintien de la hiérarchie de dominance. Des études suggèrent que ces informations émotionnelles sont perçues et traitées par l'individu avant même d'avoir engagé une interaction sociale avec un congénère. Dans ce cas les émotions joueraient un rôle en amont avant toutes interactions sociales. Enfin une adaptation comportementale et une flexibilité mentale sont également nécessaires pour évoluer au sein d'un groupe. En effet, en milieu social, les individus se retrouvent dans un environnement riche en stimuli et doivent adapter rapidement leurs comportements à la situation, ce qui passe notamment par le recrutement du réseau cérébral adéquat.

## **1. Réseau de l'apprentissage de la dominance sociale**

La dominance sociale fait référence à l'étude des processus permettant la mise en place et le maintien de hiérarchie au sein d'un groupe d'individu. L'établissement de cette hiérarchie est indispensable pour les espèces afin de minimiser les compétitions violentes lors de l'attribution des ressources (partage de nourriture, des abris et partenaires sexuels). Une fois établie, cette hiérarchie permet donc de partager plus pacifiquement les ressources, bien que tous les individus ne soient pas tous égaux lors de ce partage (van Kreveld, D. (1970)). Ainsi, des comportements stéréotypés, tels que des attitudes, des postures ou des bruits sont alors adoptés par les animaux comme indicateurs de leur rang social. Le maintien d'une telle hiérarchie est alors possible si les individus apprennent et reconnaissent ces comportements comme des signaux de dominance hiérarchique et adaptent ainsi leurs comportements à leur rang social (Chiao, 2010). Cela se fait en partie par l'intégration des résultats des interactions avec les autres individus mais également par le maintien mnésique de ces informations.

### **1. Les comportements de dominance sociale chez l'animal**

Les comportements de dominance sont très répandus dans le règne animal. Ces phénomènes de hiérarchie sociale ont initialement été étudiés chez les invertébrés par Pierre Huber en 1802 dans les sociétés de bourdons. L'agressivité, la force physique ou l'âge d'un individu ont longtemps été considérés comme un indicateur de sa position dans la hiérarchie. Même si cela reste vrai dans de nombreuses hiérarchies animales, les organisations sociales les plus sophistiquées mettent en jeu des comportements sociaux plus variés et complexes incluant d'autres formes d'interactions sociales que celles basées sur les rapports de force. Ainsi chez les abeilles, la coopération est également nécessaire pour le bon fonctionnement de la colonie (T. D. Seeley & Visscher, 1988) et devient même une source d'inspiration pour les interactions en robotique (J. H. Lee et al., 2013).

Bien que mise en évidence pour la première fois chez les invertébrés, les comportements de dominance sociale sont aussi observables chez les vertébrés. Cela a été démontré par Schjelderup-Ebbe en 1922 chez le poulet. Puis une étude réalisée en 1960 par Sire, révèle que quand bien même certaines espèces menant une vie solitaire et défendant farouchement leur



territoire, comme les grillons ou les rouges-gorges, établissent des relations de dominance sociale entre elles. Ces études révèlent donc l'importance mais aussi l'omniprésence des comportements de dominance sociale dans le règne animal. Ces relations sont principalement basées sur des rapports de contrôle de certains individus par d'autres. Chez les rongeurs, une multitude de comportements qui régissent la dominance sociale a été utilisée comme marqueur des rangs sociaux (Wang et al., 2014; Zhou et al., 2018). Par exemple lorsque deux individus sont placés de part et d'autre d'un tube, on peut établir les relations de dominance entre ces individus en observant lequel fera reculer l'autre pour sortir du tube. Ainsi, l'individu qui pousse l'autre jusqu'à la sortie sera alors considéré comme le dominant, tandis que l'autre sera considéré comme le dominé. En répétant ces manipulations avec plusieurs individus du même groupe, on peut ainsi établir la hiérarchie de ce groupe. Il existe cependant d'autres comportements qui sont des marqueurs de la dominance sociale chez le rongeur (Wang et al., 2014). Chez le primate non humain il est également possible d'étudier les comportements de dominance. Il existe une fois encore une multitude de comportements qui sont des marqueurs de la dominance ou de la soumission. Cette fois, c'est principalement l'historique (de défaites et victoires résultantes d'une interaction compétitive) qui est le facteur régulant la dominance sociale et donc la place de l'individu au sein de la hiérarchie (Qu et al., 2017; Michael J. Raleigh et al., 1991; Zhou et al., 2018). Il semblerait cependant, que les relations hiérarchiques formées dans un groupe de primates non-humains sont moins stables que celles établies chez le rongeur, quand bien même certains facteurs comme la taille du groupe peut affecter la stabilité de celle-ci chez le rongeur (Van Loo et al., 2001). L'étude des comportements de dominance sociale est donc omniprésente en primatologie. A l'instar des hiérarchies de dominance décrites en sociologie humaine, l'étude des sociétés de primates permet de révéler les éventuelles pressions de sélection qui ont pu s'exercer sur ce processus de dominance. Elles permettent de s'affranchir des pressions de sélection exercées par les contraintes culturelles et le rapport au pouvoir que l'on peut observer chez l'homme. Ainsi l'étude des relations de dominance chez le primate apparaît plus pertinente d'un point de vue évolutionniste, et nous permet d'appréhender la dominance d'un point de vue plus objectif. Les primatologues ont ainsi établi cinq grands comportements de dominance chez le primate : l'agression, l'agression suivie de fuite, l'appairage, l'exhibition des dents et enfin l'évitement (Vervaecke et al., 2000). Il existe donc une multitude de métriques pour mesurer la dominance sociale chez le primate mais ce qui fait le lien entre toutes ces mesures c'est la notion de contrôle. Tous les comportements sociaux fortement directionnels suggèrent l'existence d'un individu dont le comportement influence le comportement d'un autre l'individu. Il semble alors que les comportements de fuite à la suite d'une agression soient les meilleures mesures de la dominance sociale entre deux individus. En effet, ils ont une grande consistance directionnelle, sont sujet à la transitivité et font également intervenir la notion de contrôle du comportement. Sauf exception, la grande majorité des hiérarchies de dominance fait appel à ces processus.

## **2. Les comportements de dominance sociale chez l'humain**

De façon générale, les humains ont tendance (comme la plupart des animaux) à entrer en compétition pour l'accès aux ressources mais également pour leur statut social au sein du groupe. La définition de la dominance sociale chez l'animal est également valable pour la dominance

sociale chez l'humain (Watanabe & Yamamoto, 2015). Il est cependant plus difficile de la mettre en évidence pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il apparaît que chez l'être humain, les relations de dominance sont beaucoup plus dynamiques et fluctuantes que chez le singe, notamment en raison du grand nombre d'individus. Ainsi, un individu est susceptible d'évoluer au cours du temps dans un grand nombre de groupes différents. On remarque que l'établissement de telles relations s'effectue dans de nombreux contextes différents : on peut dominer sur le terrain de rugby et être dominé par le même individu dans le cadre de réunion du comité de gestion du club, on peut dominer sur le lieu de travail et être dominé au sein de sa famille ou inversement, etc. Comme on peut le voir, la hiérarchie établie est relative au contexte dans lequel l'individu est placé. On peut donc alors parler de hiérarchie contextuelle.

Deuxièmement, les comportements de dominance sociale chez l'humain peuvent s'exprimer au travers de comportements physiques comme décrit chez le primate (tels que les comportements d'agressions physiques ou verbales), mais également au travers de comportements subtiles (Craig, 1986; I. W. Craig & Halton, 2009). Ainsi des subterfuges sont utilisés par un individu dans le but d'obtenir ce qu'il désire là aussi en contrôlant le comportement d'un autre individu. Il n'est pas écarté que de tels subterfuges psychologiques soient utilisés chez l'animal pour l'établissement de relations de dominance sociale. Il est cependant plus difficile de les étudier. Il faut également noter que dans nos sociétés humaines, l'acquisition d'un statut de dominant c'est-à-dire d'un haut statut social qui confère des avantages à l'individu, peut également passer par d'autres formes que celle de la contrainte et de l'expression d'une dominance physique ou psychologique. En effet, les sociologues opposent la dominance physique au prestige. Contrairement à la dominance, le prestige est associé à différents comportements plus basés sur la prise en compte des besoins des autres membres du groupe. Dans la dominance le rang social élevé n'est pas librement conféré par les autres ; il est saisi et maintenu par l'utilisation du pouvoir, de la peur, de l'intimidation et de la contrainte. Pour le prestige par contre, le rang social n'est pas gagné par l'individu mais il lui est collégalement conféré par les autres membres du groupe. Le prestige s'exerce alors en démontrant des capacités et connaissances qui sont bénéfiques pour le groupe. On conserve cependant l'idée que le dominant par le prestige, contrôle et influence le comportement des autres membres du groupe. Ce prestige permet la aussi à l'individu d'accéder à un haut statut et lui assure donc aussi un meilleur accès aux ressources une place de dominant (Maner, 2017; Van Vugt & Smith, 2019; Vugt & Tybur, 2014). Dans cette thèse nous pouvons rapprocher la tâche de compétition sociale d'apprentissage de la hiérarchie à de la démonstration de compétence ce qui la rapproche du principe de prestige.

La dominance sociale chez l'humain s'observe aussi au niveau des groupes. L'Homme est l'une des espèces les très inégalitaires. En effet, si l'on compare le mode de vie des individus appartenant aux classes défavorisées à celui des individus appartenant aux classes les plus aisées d'un même pays, on s'aperçoit des fortes inégalités entre ces dernières. C'est encore plus frappant si l'on compare le mode de vie des individus appartenant aux classes défavorisées des pays en voie de développement à celui des individus appartenant aux classes les plus aisées des pays industrialisés. On observe ainsi de très grandes disparités dans la durée de vie, mais également dans la qualité de celle-ci. On peut penser que dans les sociétés actuelles, le statu

socio-économique de l'individu est le reflet des relations de dominance entre les individus. Cependant, il n'est pas possible de réduire la notion de dominance sociale à celle du statut socio-économique. Malgré de fortes homologues entre les individus en bas de l'échelle socio-économique humaine et les individus en bas dans les hiérarchies de dominance animale, il n'est pas impossible que des individus placés très haut dans la hiérarchie socio-économique présentent toutes les caractéristiques comportementales et physiologiques de la subordination sociale. En effet, l'individu évoluant dans différents contextes, il est possible qu'il soit « modelé » par les interactions sociales qu'il exerce au sein de sa famille et de son groupe d'amis. Ayant adopté des marqueurs comportementaux et psychologiques de la dominance dans ce contexte il est possible qu'il les conserve dans un autre contexte, comme celui du travail, bien que son statut soit différent. On remarque que dans de telles situations, où un individu n'est pas ou plus en adéquation avec son réel statut hiérarchique, il est possible qu'il perde la motivation lui permettant le maintien de son statut, ce qui peut parfois aboutir à certaines formes de dépression (Komori et al., 2019). Nos interactions sociales sont donc modulées par une grande variété de facteurs tels que le statut socio-économique mais également le prestige, la personnalité ou encore l'apparence physique de l'individu et l'historique de ses interactions. Ces facteurs modèlent aussi bien le comportement que le réseau neuronal supportant de tels comportements.

Il est cependant possible de définir la dominance sociale chez l'humain en prenant en compte différents facteurs définissant à la fois le dominant et le subordonné. On peut ainsi identifier trois grands comportements en relation étroite avec les comportements de dominance et du statut social. Tout d'abord, les individus dominants tendent à adopter des comportements d'approche tandis que les individus dominés eux auraient tendance à adopter des comportements d'évitement. Tous deux réagissent avec vigilance à un stimulus social, mais le premier (le dominant) s'approchera et l'affrontera à la recherche d'un résultat gratifiant tandis que l'autre l'évitera. Il est également possible de différencier les dominants des dominés, car les premiers auraient tendance à ressentir plus facilement des émotions positives tandis que les individus dominés ressentiraient au contraire plus facilement les émotions négatives. Cette différenciation dans les comportements peut-être mise en parallèle de la dualité entre les comportements d'anxiété observés chez les dominés et les comportements agressifs observés chez les dominants (Carver & Harmon-Jones, 2009; Weeks et al., 2011). Il ne faut cependant pas réduire les comportements des dominants aux agressions. En effet, ces comportements sont parfois mal adaptés à la fois pour le groupe et l'individu (Dabbs., 2012). De plus, il n'est pas rare de voir des individus dominés avoir des comportements agressifs, en réaction à un mauvais traitement. Enfin, les individus dominants auraient une spontanéité comportementale plus importante en société que les individus dominés, globalement plus réservés, inhibés et contrôlés. On voit donc que les dominants seraient plus aptes à s'exprimer en société et donc à diriger. Le penchant des dominés à être contrôlés rejoint lui la définition première de l'expression de la dominance sociale. En prenant en compte ces aspects comportementaux on peut se baser sur une vision du terme de soumission comme défini par des comportements d'évitement, la peur et la sensibilité à la punition, tandis que le terme de domination englobe la motivation appétitive ainsi que la colère, l'agression sociale et l'emploi de stratégies d'adaptation active.

### **3. Réseau de l'apprentissage de la dominance sociale**

Les processus d'apprentissage jouent un rôle clé dans l'établissement des hiérarchies de dominance (que ce soit chez l'animal ou chez l'homme), notamment lorsque l'individu doit apprendre à se situer par rapport aux autres membres du groupe. Comme nous l'avons vu, un des processus permettant à un individu de se situer dans le groupe fait appel à l'interprétation et l'intégration des résultats (victoire ou défaite) qui découlent d'une interaction sociale.

Il faut toutefois bien distinguer deux niveaux d'apprentissage qui ont des conséquences à plus ou moins long terme. Il y a dans un premier temps un apprentissage « rapide » qui permet à l'individu de se situer par rapport aux autres membres du groupe. Cet apprentissage se fait par l'intégration des victoires/défaites découlant de l'interaction sociale et permettant à l'individu d'attribuer une valeur sociale à chaque membre du groupe. Cette valeur permet ensuite à l'individu d'agir en conséquence. Nous étudierons dans cette thèse le lien entre cet apprentissage rapide et le système sérotoninergique. De manière intéressante, une partie de la littérature sur la compétition a mis en évidence l'existence d'un effet « boule de neige », intitulé le « winner/loser effect » (Dugatkin, 1997; Page & Coates, 2017). Les auteurs montrent que l'individu qui a gagné dans un conflit, aura une probabilité accrue de gagner dans une compétition future si le contexte est similaire. A l'inverse un individu ayant perdu dans un contexte spécifique, va avoir une probabilité accrue de perdre dans un contexte également similaire. Ce premier apprentissage (relativement rapide) va donc sculpter le deuxième. En effet, si l'individu reste dans le même groupe, il va progressivement se conditionner et adopter des comportements typiques de la subordination ou de la dominance (Dugatkin & Druen, 2004). On a ici un apprentissage plus lent et qui a des conséquences au plus long terme que le premier. Il peut s'apparenter à un méta-apprentissage qui va alors sculpter sur le long terme les comportements des individus.

#### **Aires cérébrales impliquées dans l'apprentissage de la dominance sociale chez l'homme**

Concernant l'apprentissage permettant l'émergence de représentations relatives au rang social d'autrui (attribution d'une valeur), il a été initialement mis en évidence chez l'homme par Kumaran et ses collaborateurs. En 2012, leur étude démontre que les individus sont capables d'apprendre la hiérarchie entre des individus par essai-erreur. Ils ont ainsi mis en évidence l'implication de l'amygdale dans ces processus d'apprentissage de la hiérarchie sociale, mais également de l'hippocampe (Kumaran et al., 2012). Quelques années plus tard en 2016, la même équipe, démontre l'implication du cortex préfrontal ventro-médian, et son rôle computationnel dans l'intégration des informations relatives au statut des individus (Kumaran et al., 2016). Kumaran et ses collègues ont comparé deux grandes familles de modèle et ont conclu qu'un modèle de type « sequential Monte Carlo » (SMC) permettait de mieux rendre compte du comportement que les modèles de type renforcement learning, notamment en début d'apprentissage. De plus ils démontrent qu'il y a une distinction entre l'apprentissage de la hiérarchie si l'individu fait partie de celle-ci ou si l'individu apprend une hiérarchie impliquant un proche. Dans cette tâche, le sujet devait simplement choisir quel est l'individu qui est le plus fort (en termes de pouvoir dans une société) parmi les deux qui lui étaient présentés. Après sa

décision, un retour lui permettait de mettre à jour ses croyances. La même année, notre équipe a mis en évidence que les individus étaient également capables d'apprendre à se situer dans une hiérarchie par simple compétition (Ligneul et al., 2016). Dans cette étude, les participants étaient confrontés à un opposant contre lequel ils étaient en concurrence dans une tâche de décision perceptuelle. Ici le lien entre la force de chaque individu n'est plus explicite mais implicite. En effet seul le retour suivant la compétition (positif ou négatif) permettait au sujet de se situer par rapport à son adversaire. Aucune autre information n'était donnée concernant la valeur de cet opposant. Ainsi par répétition, le sujet a été capable de se situer par rapport aux opposants du groupe mais également de situer les opposants entre eux. De façon intéressante ce sont des modèles de renforcement qui ont été appliqués aux données et ont permis de mettre en évidence le rôle du cortex préfrontal médian dans l'intégration et la mise à jour de la valeur du statut des opposants. De plus cette étude a mis en évidence le rôle du striatum ventral et de l'amygdale dans les processus de comparaison entre les victoires et les défaites. On voit ici que l'amygdale, une région principalement impliquée dans les processus de perception émotionnelle, participe-t-elle aussi au traitement d'informations relatives aux victoires et défaites. Il a été démontré que l'amygdale est également capable d'influencer des processus décisionnels de plus haut niveau en régulant par exemple l'aversion aux pertes (Charpentier et al., 2016; De Martino et al., 2010). Ainsi, l'amygdale pourrait jouer un rôle dans la vitesse à laquelle les individus réagissent aux informations, en promouvant l'émission de réponses comportementales automatiques comme par exemple lorsque l'individu fait face à une menace.

On peut donc voir que différents modèles computationnels permettent d'expliquer des comportements d'apprentissage de la hiérarchie dans différents contextes. On remarque également une constance dans les aires cérébrales impliquées dans cet apprentissage, à savoir l'amygdale, le striatum ventral et le cortex préfrontal. De plus, des études réunies suggèrent un gradient en privilégiant un cadre de référence ego-allo centré le long de l'axe rostral/caudal (Apps & Sallet, 2017; Denny et al., 2012; Joiner et al., 2017). Par exemple, le gyrus cingulaire antérieur, signale des informations dans un cadre de référence allocentrique, en répondant aux conséquences des actions des autres mais aussi dans un cadre égocentrique, en répondant aux résultats de ses propres décisions. En revanche, les régions plus rostrales du cortex préfrontal médian, y compris le gyrus cingulaire antérieur, répondent aux informations et aux erreurs de prédiction dans un cadre égocentrique uniquement. De même, le cortex préfrontal ventro-médial est plus engagé dans les jugements sur soi-même tandis que le cortex préfrontal dorso-médial est plus engagé dans les jugements sur les autres. Cela rejoint la définition et la catégorisation du cerveau social exprimés par Behrens en 2009.

Enfin il faut également savoir que chez l'Homme, d'autres régions participent au traitement d'informations nécessaires à la bonne navigation dans l'environnement social. Le sulcus temporal supérieur ou la jonction temporo-pariétal sont par exemple impliqués dans les processus de théorie de l'esprit (Frith & Frith, 2006; Schurz et al., 2014; Suzuki et al., 2012), et permettent ainsi d'appréhender les intentions d'autrui. De plus, une récente étude menée dans l'équipe a permis de mettre en évidence que le sulcus temporal supérieur ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral sont sensibles au rang social des individus (Ligneul et al., 2017).

### Box 1 : Modèle Q-learning, intérêts et limites.

L'apprentissage par renforcement fait référence à une famille de modèles dont fait partie les modèles de Q-learning. L'idée centrale de ces modèles est qu'à la suite de la réception d'un « retour » (cela peut être à la fois un retour positif ou négatif), un individu va associer ses actions à ses récompenses en augmentant ou diminuant la valeur associée à chaque action de façon à optimiser ses récompenses au cours du temps. Ces modèles reposent sur deux grandes étapes récursives.

Dans une première phase l'individu va réaliser un choix. Ce choix est guidé par la différence de valeur entre les options qui lui sont offertes. Dans les modèles de Q-learning les valeurs des actions sont transformées en probabilités de décision par une règle de décision (softmax) qui peut être décrite de la manière suivante :

$$p(i) = \frac{\exp(\beta * Qi)}{\exp(\beta * Qi) + \exp(\beta * Qj)} \text{ (Dans le cas d'un choix à deux options)}$$

Cette expression nous donne la probabilité  $P(i)$  qu'une option  $i$ , soit choisie parmi les deux options  $i$  et  $j$  qui s'offre à l'individu.  $\beta$  est un paramètre libre qui sera ajusté au sujet et qui représente dans quelle mesure la décision est déterministe par rapport aux valeurs des options disponibles, on parle alors d'exploitation. Plus ce paramètre est élevé, plus les individus ont tendance à exploiter la différence entre les valeurs des actions à sa disposition. Inversement, plus ce paramètre est petit, plus les individus ont tendance à faire des choix aléatoires, on parle parfois d'exploration des actions possible.

Dans un second temps, l'individu évalue la récompense obtenue et ainsi met à jour la valeur de l'option sélectionnée. Pour cela on suppose que l'individu calcule une erreur de prédiction qui est la différence entre la récompense  $R$  et la valeur de l'option choisie  $Q_{t-1}$ . C'est en ajoutant cette erreur à la valeur initiale ( $Q_{t-1}$ ) que l'individu met à jour cette valeur pour les choix futurs.

$$Q_i(t) = Q_i(t-1) + \alpha PE \text{ (Mise à jour de la valeur)}$$

Le paramètre  $\alpha$  module la vitesse par laquelle l'individu met à jour la valeur de l'option en fonction de l'erreur de prédiction.

On peut noter que la valeur de l'option choisie reflète l'accumulation (on l'intégration) des erreurs de prédictions au cours du temps. En effet:

$$Q_t = \sum_{i=1}^t \alpha PE$$

La Q value nous permet de déterminer le gain potentiel, c'est-à-dire la récompense sur le long terme. L'utilisation de ce type de modèle permet d'obtenir la valeur d'états cachés et nous informe sur les processus neuronaux mis en jeu lors de l'apprentissage.

Il faut cependant être prudent dans l'interprétation de ces paramètres et notamment tenir compte à la fois du paramètre d'apprentissage  $\alpha$  et du paramètre de volatilité  $\beta$  pour l'interprétation des résultats (L. Zhang et al., 2020).



## **Aires cérébrales impliquées dans l'apprentissage de la dominance sociale chez l'animal**

Ces résultats obtenus chez l'Homme sont également soutenus par des études menées chez le rongeur. Ces résultats obtenus chez le rongeur sont très bien résumés dans une revue de la littérature publiée par Wang et ses collaborateurs en 2014 (Wang et al., 2014). Il a ainsi été démontré que le cortex préfrontal médian (mPFC) joue un rôle central dans la régulation du statut social chez les rongeurs (Wang et al., 2014; Zhou et al., 2017, 2018). En particulier, le cortex préfrontal médian dorsal module l'établissement du statut social. L'activation des connexions cortex préfrontal dorso-médian (dmPFC) – noyau dorsal du raphé élève le rang social des subordonnés, et l'inactivation du cortex préfrontal médian dorsale abaisse le rang social des dominants chez les souris (Warden et al., 2012). Le noyau accumbens (NAcc) joue aussi un rôle clé dans la hiérarchie sociale chez le rongeur. En effet, des études récentes ont révélé que les métabolites des neurones du noyau accumbens sont impliqués dans le statut social des souris (Larrieu et al., 2017). Ainsi un niveau différent de métabolites dans le noyau accumbens est retrouvé entre les souris dominantes et subordonnées. De plus le stress affecte différemment ce profil métabolique dans le noyau accumbens en fonction du statut social. Dans une étude similaire, l'activité métabolique du noyau accumbens est reliée au niveau d'anxiété et au statut social (Van Der Kooij et al., 2018). Ainsi, l'acquisition d'un statut social inférieur (tube-test) est diminuée chez des souris anxieuses auxquelles une injection de métabolites augmentant l'énergie du noyau accumbens a été administrée (d'après le « light-dark test » et des mesures comportementales de comportements agressifs).

De même que chez l'Homme, l'amygdale est une région clé dans les processus d'apprentissage de la hiérarchie chez le rongeur. Des études ont démontré que l'amygdale projette sur le noyau accumbens (Floresco, 2015). L'amygdale aurait une fonction de médiateur entre la motivation et la réponse à des indices prédictifs de récompenses. Ces projections permettraient au traitement émotionnels des informations d'influer les comportements liés aux récompenses (Janak et al., 2015), et donc de moduler l'humeur comme le suggèrent les résultats cités précédemment, démontrant un fort lien entre humeur et statut social. Il existe donc des liens entre l'amygdale et le striatum ventral, et il a été très tôt suggéré qu'ils seraient utiles pour des fonctions d'apprentissage et de motivation en matière de récompense (Everitt et al., 1999; J. Ledoux, 2007; Charpentier et al., 2016). De plus, l'amygdale est également une région pivot pour les comportements sociaux et sous-tendrait le statut social chez le primate non-humain (Wellman et al., 2016).

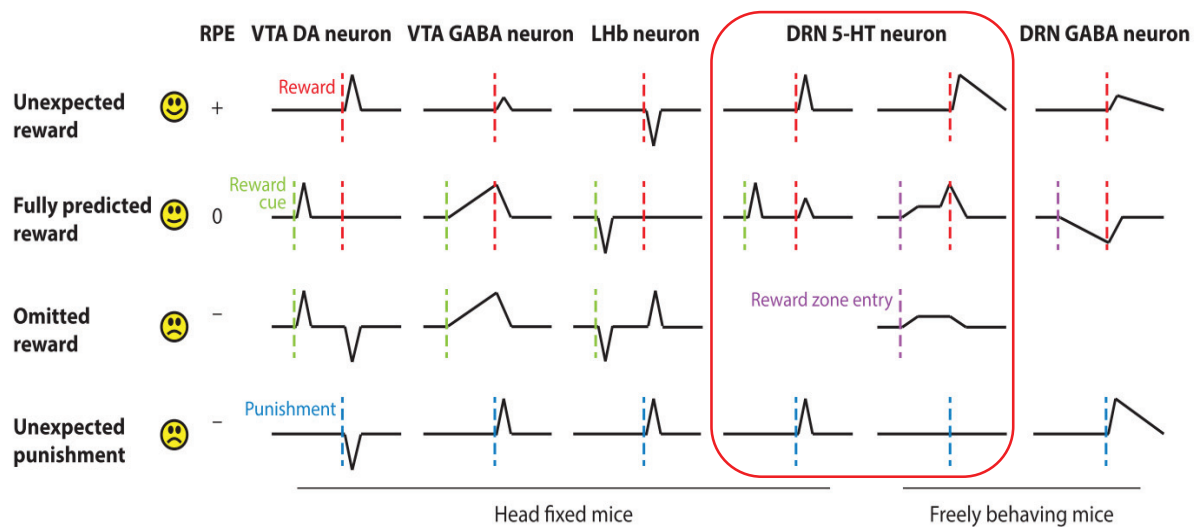
Comme décrit précédemment pour l'homme, ce ne sont pas les seules régions du cerveau social chez l'animal. En effet d'autres régions participent au traitement des informations sociales. Ainsi, Zhou et al. (2017) ont révélé que les efférences du thalamus médiadorsal (MDT) projetant sur le cortex préfrontal médian dorsal, jouent également un rôle clé dans l'effet boule de neige (décrit section 1.2.a.3) chez la souris et modulent l'expression du comportement de dominance et ce notamment après une victoire.

## 4. La sérotonine et son rôle dans l'apprentissage

Concernant les neurotransmetteurs impliqués dans l'apprentissage, ils sont nombreux et agissent en synergie ou en dissonance. La dopamine, est largement impliquée dans les processus d'apprentissage par renforcement. D'un point de vu computationnel, la dopamine notamment connue pour sa fonction dans l'encodage de l'erreur de prédiction (Schultz et al., 1997b). Le signal d'erreur de prédiction est un signal de surprise qui permet la mise à jour de la valeur d'une option préalablement sélectionnée. Il a été démontré qu'au fil du temps, les neurones dopaminergiques passent d'une décharge au début de la présentation de la récompense à une décharge au début de l'indice qui annonce la récompense. On observe également une diminution de cette décharge dopaminergique pour une omission de récompense prédite (par exemple, la récompense est absente) (Bayer & Glimcher, 2005; Lak et al., 2014; Nakahara et al., 2004) et ce notamment au sein du striatum ventral (Diederer et al., 2017). Les fonctions dopaminergiques dans les apprentissages ont été décrites très tôt et semblent s'étendre aux apprentissages sociaux. Il semble tout de même, que la diversité des fonctions dopaminergiques soit plus importante qu'initialement décrite (Lammel et al., 2008).

Concernant la sérotonine, elle est impliquée dans la formation et le maintien du statut social chez les singes (Michael J. Raleigh et al., 1984, 1991). Cependant, au niveau computationnel, son rôle fait encore débat dans la communauté scientifique. Elle fut initialement décrite comme un neuromodulateur agissant de façon antagoniste à la dopamine. La sérotonine semble communiquer des informations concernant les punitions à l'instar de la dopamine qui elle communiquerait préférentiellement des informations concernant les récompenses (Daw et al., 2002; Dayan & Huys, 2008). Cependant une étude récente en imagerie calcique menée chez la souris, révèle que l'activité sérotoninergique des neurones du raphé signale les récompenses uniquement (Li et al., 2016). Qu'elles soient sociales ou non. Avec les nouvelles données d'optogénétique et d'électrophysiologie, l'hypothèse selon laquelle la sérotonine et la dopamine joueraient un rôle antagoniste semble trop réductrice. Ainsi elles ont mis en évidence la multitude de signaux encodés par les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé. Ces données sont bien résumées dans revue relativement récente (Hu, 2016).





**Figure 5 : Résumé des signaux électrophysiologiques retrouvés chez la souris en fonction de la délivrance ou de l'omission de la récompense. On s'aperçoit que les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal déchargent lors de la réception d'une récompense, même si celle-ci est entièrement prédite. De plus ils semblent progressivement décharger de la cible jusqu'à la récompense lorsqu'elle est entièrement prédite, suggérant un encodage accumulatif des récompenses. Tiré de Hu et al., 2016**

Il a d'abord été suggéré que la dopamine et la sérotonine peuvent coder des récompenses sur des échelles de temps différentes, de sorte que la dopamine code des stimuli qui renforcent fortement et immédiatement, tandis que la sérotonine est nécessaire pour les récompenses et gratifications retardées (Fonseca et al., 2015; K. Miyazaki et al., 2012; Tanaka et al., 2007). Ces différences de codage temporel pourraient expliquer les résultats divergents concernant l'opposition entre la sérotonine et la dopamine (Boureau & Dayan, 2011a), étant donné que les récompenses aiguës et différées peuvent, dans une circonstance donnée, être opposées (par exemple, la récompense aiguë du gâteau au chocolat par rapport à la gratification différée d'une perte de poids réussie) et, dans d'autres circonstances, être congruentes (par exemple, la récompense aiguë du gâteau au chocolat par rapport à la gratification différée d'une prise de poids réussie). Plus spécifiquement, une différence temporelle a également été montrée pour les neurones sérotoninergiques dans le raphé dorsal (J. Y. Cohen et al., 2015). En effet, différentes populations de neurones sérotoninergiques ont été identifiées comme répondant à la fois aux récompenses et aux punitions, Cette même étude démontre également que les neurones sérotoninergiques (pour partie en tout cas) encoderaient la récompense attendue, et ce notamment lors de long intervalles inter essais (Ligaya et al., 2018), suggérant que la sérotonine encode la valeur de la récompenses attendue de façon explicite, facilitant alors la mise à jour de cette valeur par l'erreur de prédiction. De plus, il semblerait que le mode de décharge de la sérotonine puisse moduler le signal transmis. Une modulation de la décharge des neurones du raphé est associée à l'encodage de la récompense attendue, en d'autres termes, de la récompense sur le long terme. Ceci correspond à l'hypothèse selon laquelle la sérotonine signale

un état global, c'est à dire la récompense sur le long terme. Comme nous l'avons vu, cette valeur peut s'apparenter à une valeur moyenne ou plutôt à l'intégration des récompenses et punitions procurées par un contexte et un choix spécifique (Daw et al., 2002). De plus cette capacité serait directement liée à une modulation de l'humeur (Savitz et al., 2009). Certains enregistrements électrophysiologiques indiquent que l'activité des neurones sérotoninergiques est cruciale pour le maintien de comportements optimaux, contrôlés, et dirigés vers un but (K. Miyazaki et al., 2018). Cette étude démontre que plus l'activité sérotoninergique est importante, plus la souris a tendance à attendre pour de fortes récompenses. Ces résultats sont à mettre en parallèle à ceux qui associent le dominant à de fort taux de sérotonine et à leur tempérament impulsif. Ainsi une correspondance peut être faite avec la notion de contrôle exercé par un individu, mais cela remet également en question le caractère impulsif parfois associé au dominant. On peut également interpréter cette activité sérotoninergique comme le maintien explicite de la valeur attendue de la récompense, qui s'interprète comme de la patience au niveau comportemental. Ainsi, comme suggéré par les études précédentes, il semblerait que différentes populations de neurones sérotoninergiques encodent différents signaux. Comme développé dans la revue de Hailan Hu, les enregistrements récents de souris sur les neurones sérotoninergiques (5-HT) du noyau du raphé dorsal (DRN) révèlent diverses réponses aux récompenses et aux punitions, avec un sous-ensemble substantiel montrant des réponses excitatrices aux récompenses même lorsqu'elles sont prévues. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un encodage cumulatif des récompenses jusqu'à sa réception de la récompense (Li et al., 2016; Liu et al., 2014). En outre, les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal déchargent de plus en plus à partir du stimulus conditionné à la récompense soit délivrée Figure 5, ce qui peut correspondre un codage et un maintien de la valeur attendue de la récompense ( Li et al., 2016; Liu et al., 2014; Zhong et al., 2017). Ces résultats sont rejoints dans une certaine mesure par ceux obtenus dans une récente étude neuro computationnelle chez le singe. Ils montrent une modulation de l'activité du noyau dorsal du raphé par l'historique des victoires (Wittmann et al., 2020). Ils démontrent que la trace des récompenses modulerait l'activité du noyau du raphé et que cette modulation serait influencée par les omissions de récompenses mais aussi l'historique de celles-ci. L'effet sur le noyau du raphé est donc plus important lorsque le contexte est un contexte amenant très probablement à une récompense positive. Enfin, une récente étude menée chez l'homme a mise en évidence un effet des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine lors de l'apprentissage et du rappel de l'information (Michely, Eldar, Martin, et al., 2020). Ainsi l'inhibiteur augmente l'influence d'un évènement positif sur l'apprentissage et améliore également le rappel. Cette étude démontre que plutôt que d'influencer directement les apprentissages, la sérotonine modulerait ce dernier en fonction du contexte dans lequel l'individu se trouve et donc jouerait un rôle dans l'encodage des récompenses sur le long terme.

Pour résumer, la dopamine libérée renforce fortement le comportement de l'animal, ce qui suggère qu'elle est particulièrement importante pour la stimulation de la motivation. En revanche, la libération de sérotonine par le noyau du raphé ne produit qu'un faible effet de renforcement, ce qui suggère qu'elle peut jouer un rôle subtil dans la signalisation de l'incitation. Comme les neurones dopaminergiques sont essentiels pour générer des signaux de "manque" (Berridge & Robinson, 1998), les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal pourraient être plus importants

pour traiter d'autres aspects des récompenses, tels que l'émotion positive, mais ils participeraient également à l'évaluation et le maintien de la valeur attendue de la récompense.

Enfin il faut également tenir compte des interactions entre les différents neuromodulateurs que sont la dopamine et la sérotonine. Des études ont mis en avant l'existence d'une dépression de l'activité dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale et la substance noire ainsi qu'une augmentation de son relargage dans la noyau accumbens suite à une injection sérotoninergique (Shitij Kapur & Gary Remington, 1996).

Le réseau neuronal soutenant l'apprentissage est donc un processus complexe qui fait intervenir une multitude de régions cérébrales interconnectées et sous la gouvernance de plusieurs neurotransmetteurs différents.

## 2. Réseau de la perception émotionnelle

### 1. Processus émotionnels sous le prisme de la dominance sociale

Les processus de perception émotionnelle sont indispensables pour qu'un individu navigue correctement dans son espace social et puisse interagir de façon optimale avec les autres individus du groupe. Ces émotions sont pour l'individu une source d'information qui le guide dans son appréciation des autres et qui peut moduler la perception du statut de dominance. Au moins deux sources d'informations peuvent être utilisées pour guider les jugements sur le rang social. La première fait référence à l'intégration des informations découlant de rencontres antérieures entre individus et donc de l'apprentissage. C'est un processus robuste, bien que potentiellement incomplet. En effet il faudrait que toutes les rencontres ou presque surviennent pour avoir une vision globale des relations au sein du groupe. La recherche animale a donc souligné que les jugements de classement, dépendent essentiellement des connaissances acquises par l'apprentissage, associées à une capacité très développée d'inférence transitive (c'est-à-dire que si  $A > B$  et  $B > C$ , alors  $A > C$ ). Ce phénomène de transitivité rend l'apprentissage plus rapide en permettant à l'individu de ne pas avoir à rencontrer tous les individus du groupe.

La deuxième source d'informations est l'apparence physique d'un individu (par exemple, les traits du visage, la posture du corps ou encore son poids et sa taille) (Marsh et al., 2009; Todorov et al., 2008). Ainsi les indices perceptifs sont largement utilisés dans le règne animal, mais aussi chez l'homme pour indiquer le rang. Chez les primates, ces indices peuvent fournir une appréciation relativement grossière permettant d'évaluer rapidement la menace posée par un individu inconnu (par exemple, un intrus). Ainsi chez l'homme, avant même d'entrer en interaction avec autrui et indépendamment de toute expérience préalable avec lui, nous sommes capables d'extraire une quantité impressionnante d'informations relatives à sa constitution physique comme son âge, son sexe, sa taille ou son poids, mais également à certaines caractéristiques mentales comme son humeur, ses émotions, voire même ses intentions à notre égard. Le visage d'un autre être humain est une source d'information inestimable pour nos systèmes perceptifs, car des pressions évolutives très fortes se sont exercées sur notre aptitude à nous représenter autrui et ses intentions. Celles-ci résultent du fait que notre potentiel reproducteur, mais également notre bonne intégration sociale au sein d'un groupe est primordiale à la survie. Cette capacité est interdépendante de notre capacité à interagir de façon optimale avec les autres membres de notre groupe social.

### 2. Le réseau impliqué dans la perception émotionnelle chez l'homme

Une très vaste littérature sur la perception des visages indique que de nombreuses aires cérébrales sont sensibles aux traits faciaux d'autrui, voire spécialisées dans le traitement affectif des informations (Tsao & Livingstone, 2012). Parmi les premières, on trouve l'amygdale qui peut

être appréhendée comme une interface entre émotions et cognition, c'est-à-dire comme la structure par laquelle nos états émotionnels affectent nos pensées et nos comportements (Pessoa, 2008). Ainsi, un visage neutre préalablement associé à des expériences négatives pour l'individu est susceptible d'induire des réponses neuronales particulièrement rapides et soutenues dans cette structure (Morel et al., 2012) et détermine en partie les émotions négatives que nous ressentons lorsque nous sommes confrontés à de tels individus. Mais de nombreuses données expérimentales indiquent également que l'amygdale ne requiert pas forcément d'interaction préalable avec un congénère pour réagir à certaines informations, puisqu'elle est très sensible aux expressions faciales émotionnelles de tout type (Fitzgerald et al., 2006). Elle pourrait jouer un rôle général, automatique et préconscient dans l'évaluation affective des visages, même lorsque ces derniers sont émotionnellement neutres (Freeman et al., 2014; Todorov & Engell, 2008). D'un point de vue physiologique, face à un stimulus doté d'une certaine connotation affective, l'amygdale est capable de déclencher une réaction de l'organisme qui peut correspondre à une réponse de stress. Cette réponse se traduit par une libération de cortisol et l'activation du système nerveux autonome qui permet en réaction, l'émission d'une réponse comportementale de fuite, d'agression réactive ou d'immobilisation face à l'anticipation d'un événement stressant (Kalin et al., 2004).

On peut également noter qu'il existe une certaine différenciation entre l'amygdale droite et l'amygdale gauche. En effet, on peut tout d'abord distinguer l'amygdale droite de la gauche de par leur fonction. L'amygdale droite serait plus en lien avec des comportements de peur et de colère, tandis que l'amygdale gauche serait plus liée aux comportements anti-sociaux et d'agression. Cela rejoint la théorie selon laquelle l'hémisphère droit est impliqué dans les processus d'évitement (Carlson et al., 2010) alors que l'hémisphère gauche est lui plus impliqué dans les processus d'approches (Bobes et al., 2013). De façon similaire il semble que l'amygdale droite soit moins impliquée dans le traitement d'informations émotionnelles positives que l'amygdale gauche. Une étude par stimulation électrique profonde a mis en évidence que la stimulation de l'amygdale gauche entraînait une induction d'émotions négatives mais également positives. A contrario, la stimulation de l'amygdale droite n'entraînait que l'induction d'émotions négative (Lanteaume et al., 2007). Il est possible également de distinguer l'amygdale droite de la gauche par la différence de rapidité de réaction face aux événements émotionnels. L'activité de l'amygdale droite correspondrait à un traitement très automatique des stimuli émotionnels et donc à une habituation très rapide face à ceux-ci. A l'inverse l'activité de l'amygdale gauche correspondrait elle, à un traitement plus long, plus régulé de ces informations (Baas et al., 2004; Kizilirmak et al., 2015). Cette distinction rejoint l'hypothèse selon laquelle l'hémisphère droit joue un rôle plus grand dans les comportements d'éloignement, et serait impliqué dans les processus d'émotions négatives (peur et colère). Ainsi par son rapide traitement des informations émotionnelles, mais aussi par le fait que l'amygdale droite traite préférentiellement les informations négatives, elle peut permettre une adaptation rapide face à un environnement social (mais pas forcément) potentiellement néfaste (retour négatif). L'amygdale gauche est-elle impliquée dans un traitement plus long de cette information et participerait à l'évaluation de la situation si celle-ci ne nécessite pas d'adaptation immédiate.

L'amygdale n'est bien entendu pas la seule région supportant le traitement des informations émotionnelles. Bien que certaines régions semblent avoir une spécification fonctionnelle, il semblerait que les fonctions complexes soient supportées elles par un réseau regroupant plusieurs régions fonctionnelles. Parmi les régions participant à l'appréciation des émotions, on retrouve des sous régions du cortex préfrontal. Le cortex préfrontal ventro-medial, dorso-lateral et dorso-medial semblent également impliqués dans ces processus (Lieberman et al., 2019; Wager et al., 2008; Yang et al., 2020). L'implication du cortex préfrontal et du cortex dorso-medial ou cingulaire antérieur, a tout d'abord été mise en évidence dans les processus de régulation émotionnelle chez l'homme (Frank et al., 2014; H. Lee et al., 2012; Ochsner & Gross, 2005; Phelps et al., 2004). On observe alors un recrutement accru du cortex préfrontal, en particulier du cortex préfrontal dorsolatéral lors de la réévaluation à la baisse d'émotions provoquées par des stimuli négatifs. Il a été démontré que le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans la régulation cognitive et les processus d'inhibition (Berlin et al., 2004; Grabenhorst et al., 2008; Hare et al., 2009; Ochsner et al., 2012; Wagner et al., 2014). En ce qui concerne le vmPFC et le cortex orbito-frontal, ce sont des régions connues pour leur fonctions d'attribution de valeur (Domenech et al., 2018; X. Liu et al., 2011; Sescousse et al., 2013). Elles participeraient à sans doute à l'attribution d'une valeur hédonique et communiqueraient avec l'amygdale et les autres régions sous-corticales pour évaluer l'émotion présentée. Par ailleurs, le cortex orbito-frontal possède des connexions directes et réciproques avec l'amygdale ce qui permet de confirmer son rôle dans l'évaluation des stimuli émotionnels (Barbas, 2007). Le rôle du cortex orbito-frontal a très bien été détaillé dans une revue de Rolls en 2017 (Rolls, 2017).

Parmi les autres régions impliquées dans les processus émotionnels on retrouve également l'insula. Il faut savoir que l'insula est une région qui possède des connexions bidirectionnelles avec de nombreuses régions corticales telles que le cortex orbito-frontal, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pariétal, mais également avec des régions sous corticales et notamment l'amygdale. On remarque que l'insula est une région assez large qui peut être subdivisée en au moins trois parties : l'insula antérieure ventrale, l'insula antérieure dorsale et l'insula postérieure. Bien qu'impliquée dans de nombreux processus cognitifs (Afif et al., 2010; A. D. Craig, 2009; Droutman et al., 2015) l'insula et plus particulièrement sa partie antérieure participe au traitement des informations émotionnelles.

### **3. Liens avec le système sérotoninergique**

Cette fois aussi nous retrouvons une forte implication du système sérotoninergique sur la perception des émotions (et donc la réaction comportementale qui en découle). En effet il a été démontré que plus une personne possède de transporteur de la sérotonine disponible, ce qui peut être vu comme une plus faible activité du système sérotoninergique, moins la réactivité de l'amygdale sera sensible aux émotions perçues (Rhodes et al., 2007). Ceci est vrai également dans une population souffrant de troubles dépressifs (Ruhé et al., 2014; Schneck et al., 2015). Les traitements par ISRS tendent à restaurer la réactivité normale de l'amygdale face aux stimuli émotionnels de peur (Demenescu et al., 2013; Faria et al., 2012; Gingnell et al., 2016; Godlewska et al., 2012; Maron et al., 2016). Ici aussi l'utilisation de molécule modulant le fonctionnement

sérotoninergique apporte des preuves quant à l'implication de ce neuromodulateur dans les processus émotionnels.

L'implication sérotoninergique dans les processus émotionnels est également étayée par des études génétiques montrant que les individus porteurs du variant court du gène SLC6A4, entraînant une expression plus faible du transporteur de recapture de la sérotonine (Greenberg et al., 1999), sont caractérisés par une réactivité plus élevée des amygdales lors du traitement des émotions (Hariri et al., 2005). Il a également été démontré que la connectivité entre le cortex préfrontal et l'amygdale permettant le contrôle cognitif de la perception émotionnelle (Frank et al., 2014b; Ochsner & Gross, 2005b) est modulé par le taux de sérotonine. Enfin, des études démontrent l'existence d'une boucle de contrôle entre le cortex préfrontal et le noyau dorsal du raphé (Challis & Berton, 2015; Srejjic et al., 2016). Ainsi, la stimulation de cortex préfrontal semble permettre une restauration de l'activité sérotoninergique des noyaux du raphé. Cela permettrait une diminution de l'évitement social provoqué par une répétition de défaites chez la souris mais également par une restauration des fonctions sociaux-émotionnelles chez l'homme souffrant de dépression.

Enfin, les variations dans la réactivité des amygdales peuvent favoriser un traitement inadéquat à la fois des états internes perçus comme menaçants mais aussi des stimuli externes perçus comme une adversité environnementale. Ces modulations pouvant entraîner l'apparition de troubles anxieux et/ou dépressifs (Canli & Lesch, 2007). La régulation synaptique de la sérotonine par son transporteur participe donc pour partie à la régulation de la sensibilité émotionnelle des individus. Cette revue contribue à élucider les facteurs modulant la réactivité de l'amygdale et son effet sur les réactions physiologiques et comportementales suivant stimuli émotionnels. Elle met en avant l'interaction entre la prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et hormonaux dans la modulation de la réactivité amygdalienne. De plus, on peut noter qu'une exposition à un stress module également la réactivité de l'amygdale face aux émotions négatives, et l'augmente chez les personnes porteuses de l'allèle court de la sérotonine (Drabant et al., 2012).

On s'aperçoit donc du rôle majeur que joue la sérotonine dans les processus émotionnels. Processus qui participent en partie à une bonne interaction et régulation des comportements sociaux. Dans notre deuxième axe de thèse nous nous concentrons sur les liens qui peuvent exister entre le taux de SERT et les activités du réseau amygdale – préfrontal, suite à la présentation d'émotions faciales, en rapport avec les mesures d'anxiété et de dépression.



### **3. Les réseaux, du contrôle exécutif, de la saillance et du mode par défaut**

Dans ce dernier paragraphe, nous focalisons notre étude sur un rôle plus global de la sérotonine. Les études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) à l'état de repos ont démontré que différentes régions cérébrales sous-corticales et corticales sont organisées en réseaux fonctionnels. Parmi eux on retrouve le réseau du mode par défaut, de la saillance ou encore du contrôle exécutif. Par ailleurs, un neuromodulateur peut affecter un très grand nombre de neurones simultanément et donc moduler l'activité cérébrale de façon globale. La sérotonine étant un neuromodulateur elle peut affecter la connectivité de réseaux plus globaux tels que celui de la saillance, du mode par défaut ou encore du contrôle exécutif. On remarque que d'autres réseaux (visuospatial, ou sensorimoteur) qui ne font pas l'objet d'étude dans cette thèse peuvent également être affectés par le système sérotoninergique.

#### **1. Composition et fonction des réseaux**

##### **Le réseau du mode par défaut ou default mode network en anglais**

C'est un large réseau cérébral composé principalement du cortex préfrontal médian, du cortex cingulaire postérieur/précuneus et des gyri angulaires bilatéraux (Shirer et al., 2012). Il est surtout connu pour être actif lorsqu'une personne n'est pas concentrée sur le monde extérieur et que le cerveau est en repos éveillé. Ce réseau a également été impliqué dans d'autres processus, comme par exemple le traitement d'informations nécessitant une trace mnésique, la génération de pensées ou encore lorsque la tâche requière un processus relativement automatique des informations (Benedek et al., 2016; Engen et al., 2017; C. Murphy et al., 2018; Vatansever et al., 2017). Cela suggère par ailleurs que le terme de mode par défaut ne soit pas tout à fait adapté à ce réseau. En effet il est possible que l'on retrouve principalement ce réseau lors d'une non-tâche mais aussi dans certaines tâches simples et peut demandeuses en cognition.

##### **Le réseau de la saillance ou salience network en anglais**

Le réseau de la saillance est lui impliqué dans le traitement et le filtrage des informations extérieures, et permet de recruter le réseau neuronal approprié pour faire face à la situation et donc maintenir un comportement orienté. Il est vu comme un réseau permettant une réactivité immédiate vis-à-vis des stimuli et du contexte externe dans lequel se place l'individu. Il est principalement composé des insulas antérieures, du cortex cingulaire antérieur, des cortex préfrontaux supérieurs et des gyri supramarginaux (Shirer et al., 2012).

##### **Le réseau exécutif ou l'executive network**

Enfin concernant le réseau du contrôle exécutif, c'est un réseau qui gouverne un ensemble de capacités cognitives qui sont essentielles à une vie quotidienne « réussie », fluide. Le terme de fonction exécutive englobe un ensemble de processus d'ordre supérieur qui guident les



pensées et les comportements vers la réalisation d'un objectif spécifique. Le contrôle exécutif comprend des processus tels que la mémoire de travail, l'inhibition des réponses spontanées, le contrôle de l'attention, la planification et la souplesse de passage entre différents objectifs (Aron, 2008; Badre & Wagner, 2007; W. W. Seeley et al., 2007; Thompson-Schill et al., 2005). On peut résumer ce réseau par son rôle dans la planification de stratégie à long terme, ce qui l'oppose au réseau de la saillance qui lui permet plus l'établissement de tactiques. C'est un réseau très large, qui est composé du cortex frontal dorso latéral droit et gauche, des régions angulaires droites et gauches, du cortex orbitofrontal gauche, du thalamus gauche, du caudé droit, des parties antérieures droite et gauche du pédoncule cérébral, et des régions frontales telles que le gyrus supérieur droit, médian gauche et droit (Shirer et al., 2012).

## **2. Influence du système sérotoninergique**

La modulation de ces réseaux par la sérotonine a déjà été étudiée. Ainsi, il apparaît que la sérotonine et son transporteur, jouent un rôle de modulateur de réseau. Une étude a démontré que l'occupation du transporteur de la sérotonine par des inhibiteurs de la recapture (citalopram) ont pour conséquence une diminution de la connectivité au sein de réseau du mode par défaut (Schrantee et al., 2018). En opposition à cette étude, une revue synthétisant les effets de la signalisation dopaminergique et sérotoninergique, suggère que le système sérotoninergique favoriserait l'activité du réseau du mode par défaut (Conio et al., 2020). Enfin, si l'on considère la fonctionnalité du transporteur de la sérotonine, grâce à des indicateurs de la fonction du transporteur (ici le taux de transporteur des plaquettes sanguines (Rausch et al., 2005)) on s'aperçoit que la vitesse de la recapture semble être associée à une réduction globale du réseau du mode par défaut (Scharinger et al., 2014). On s'aperçoit alors que le lien entre la transmission sérotoninergique et l'activité du réseau du mode par défaut n'est pas aussi évidente.

Contrairement au réseau du mode par défaut, peu d'études se sont intéressées aux modulations du réseau de la saillance et du contrôle exécutif par le système sérotoninergique. Néanmoins, comme le taux de transporteur de la sérotonine est impliqué dans une hypersensibilité aux stimuli externes, comme les émotions (Kobiella et al., 2011; Rhodes et al., 2007; Ruhé et al., 2014; Schneck et al., 2015) cela laisse penser à une modulation de tels réseaux. De plus il a été démontré que le réseau de la saillance régulerait le passage du réseau du mode par défaut au réseau du contrôle exécutif (Goulden et al., 2014; Sridharan et al., 2008). Une étude a révélé une corrélation positive entre le taux de méthylation du promoteur codant pour le transporteur de la sérotonine et la connectivité entre l'amygdale et les aires cérébrales participant au réseau de la saillance (Muehlhan et al., 2015). Une méthylation accrue de ce promoteur est associée à une diminution de la disponibilité en transporteur de la sérotonine (Drabe et al., 2017; Duman & Canli, 2015; Philibert et al., 2013; Wankerl et al., 2014). Il apparaît donc qu'un taux plus important de transporteur de la sérotonine soit associé à une diminution de la connectivité du réseau de la saillance ce qui expliquerait la sensibilité amoindrie de ces individus face aux stimuli externes. La fonctionnalité de ces différents réseaux apparaît comme un régulateur clé des comportements et serait sous influence du taux de transporteur de la sérotonine.

## Objectifs de thèse et hypothèses de travail

Au regard de l'état de l'art, nous avons étudié dans cette thèse les relations qui existent entre le taux de transporteur de la sérotonine libre et les activités cérébrales liées, d'une part à l'apprentissage par compétition de la hiérarchie de dominance, et d'autre part à la perception des émotions. Enfin, parce que les comportements sociaux font appel à une multitude de processus différents et que le système sérotoninergique est un neuromodulateur, nous avons étudié les relations qui existent entre le taux de transporteur et la connectivité fonctionnelle des réseaux de la saillance, du mode par défaut et du contrôle exécutif.

Dans un premier temps nous nous intéressons à l'apprentissage de la dominance sociale par compétition. L'apprentissage par compétition de hiérarchie de dominance a récemment été étudié dans l'équipe (Ligneul et al., 2016). Cette étude a permis de caractériser le réseau neuronal mis en jeu lors d'un tel processus. Dans cette expérience, le sujet devait choisir un opposant parmi deux présentés à l'écran, puis il jouait en compétition contre celui-ci pendant une dizaine d'essais à une tâche de décision perceptuelle. Puis la sélection d'un nouvel opposant avait lieu et ainsi de suite. Parmi les régions impliquées, nous retrouvons le cortex préfrontal rostro-médial qui permet la représentation de la valeur de l'opposant qui nous fait face. Il permet également l'intégration de l'erreur de prédiction. Le striatum ventral, le cortex préfrontal ventro-médial ainsi que l'amygdale encodent eux la valeur de la récompense, et étaient plus activés à la suite d'une victoire que d'une défaite (pour l'amygdale et le striatum). Nous tenterons dans un premier temps de tester **l'hypothèse selon laquelle le système sérotoninergique est en lien avec les défaites plutôt que les victoires**. Pour cela nous comparerons les relations entre le signal BOLD relatif aux victoires et aux défaites en fonction du taux de transporteur de la sérotonine et plus particulièrement dans le striatum ventral. Parallèlement, des études en électrophysiologie (Liu et al., 2014; Zhong et al., 2017; Lau & Glimcher, 2008), suggèrent que le système sérotoninergique permettrait l'encodage de la valeur de l'état, représentant l'accumulation des victoires et défaites (ou récompenses et punitions) et donc des erreurs de prédiction. En effet, les neurones sérotoninergiques déchargent de manière croissante à partir du stimulus conditionné et ce jusqu'à la réception du résultat. Cette hypothèse est appuyée par une récente étude en IRMf qui a révélé que l'historique des récompenses était encodé en partie dans le noyau dorsal du raphé (Wittmann et al., 2020). De plus, le striatum ventral semble être un acteur clé dans les comportements motivationnels et est sensible aux modulations sérotoninergiques (Sgambato-Faure & Tremblay, 2018). On peut donc alors se demander si les différences en termes de taux de transporteur de la sérotonine est associé avec une modulation de l'activité cérébrales des encodant la valeur de la récompense attendue avec l'opposant choisit (représentant l'accumulation des erreurs de prédictions) au sein du noyau accumbens lors d'une tâche d'apprentissage de la dominance sociale par compétition. **Nous faisons l'hypothèse que le taux de transporteur de la sérotonine, dans le noyau dorsal du raphé, corrèle avec l'activité BOLD correspondant à la valeur de la récompense attendue de l'opposant encodée dans le striatum ventral**. Pour cela, nous utiliserons une tâche de compétition sociale similaire à celle précédemment utilisée dans l'équipe. De plus nous réaliserons une acquisition simultanée de l'activité cérébrale et du taux de transporteur de la sérotonine grâce à une IRM-TEP combinées. Pour mettre en évidence

le rôle de la transmission sérotoninergique dans les processus d'encodage de la valeur de la récompense attendue en fonction de l'opposant lors de la réception de celle-ci, nous modéliserons le comportement des individus avec un modèle d'apprentissage par renforcement, nous permettant d'avoir accès aux valeurs cachées que sont la valeur de l'erreur de prédiction mais aussi la valeur de la récompense attendue en fonction l'opposant choisi. Puis à l'aide d'un GLM nous estimerons le signal BOLD relatif à la réception du résultat de la compétition et mis en concurrence la PE et la valeur de l'opposant pour l'explication de la variance du signal.

De plus, parce que l'apprentissage est un processus complexe ou le noyau accumbens n'est pas le seul acteur, nous faisons également **l'hypothèse qu'un taux plus faible de transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé serait lié à un apprentissage plus rapide**. Nous tenterons également d'étendre ce résultat à un apprentissage non social dans lequel les sujets doivent choisir parmi des machines à sous. Nous faisons **l'hypothèse que des résultats similaires peuvent être observés dans un apprentissage non social**.

Dans un deuxième temps, nous nous intéressons aux liens entre le taux de transporteur de la sérotonine dans l'amygdale et son activité BOLD suite à la perception d'émotions. Une relation négative entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités BOLD de l'amygdale a été mise en évidence aussi bien dans la population saine que chez des dépressifs (Kobiella et al., 2011; Rhodes et al., 2007; Ruhé et al., 2014). On observe donc une hyperactivité de l'amygdale chez les individus ayant de faibles taux de transporteur. Cependant, l'amygdale est une région comprenant de nombreuses sous parties (LeDoux, 2003). Elle peut être subdivisée en deux grandes sous régions distinctes fonctionnellement: l'amygdale latérale et l'amygdale médiale (Fan et al., 2016). De plus, il semble que l'amygdale médiale reçoive plus de terminaisons sérotoninergique que l'amygdale latérale (Lew et al., 2019). Ainsi lors d'une même acquisition simultanée IRM-TEP, nous avons présenté aux sujets des émotions (joie, peur et colère) en fin d'acquisition, après dix minutes de repos. Nous faisons **l'hypothèse que nous retrouverons une corrélation négative entre le taux de transporteur de la sérotonine et les activités cérébrales liées à la perception des émotions (Emotion>fixation) dans l'amygdale médiale, mais pas dans l'amygdale latérale**. De plus, nous réaliserons une étude de connectivité entre les différents noyaux de l'amygdale et le cerveau entier afin de déterminer l'influence du taux de transporteur de la sérotonine du raphé sur cette connectivité. **L'hypothèse qui est formulée ici est que plus le taux de transporteur disponible dans le raphé est grand, plus la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex préfrontal est faible**. Nous mettrons en liens ces résultats avec les tempéraments anxieux et dépressifs évalués à l'aide d'échelles comportementales.

Enfin, concernant la connectivité des réseaux de la saillance, du mode par défaut et du contrôle exécutif, nous partons du postulat, sur la base de l'étude bibliographique précédente, qu'une faible disponibilité en transporteur de la sérotonine serait associée à une plus grande susceptibilité aux stimuli externes et serait donc en lien avec le réseau de la saillance. En effet, il permet le recrutement de régions pertinentes pour faire face aux stimuli externes et adopter une réponse comportementale adaptée à la situation. Ainsi, nous faisons **l'hypothèse qu'une faible disponibilité en transporteur de la sérotonine serait associée à une plus grande connectivité fonctionnelle du réseau exécutif et de la saillance**. Pour cela, nous

caractériserons la connectivité au sein de trois réseaux (mode par défaut, saillance et contrôle exécutif) en utilisant les mesures de la théorie des graphes et nous étudierons les modulations de ces mesures par le taux de transporteur disponible dans le noyau dorsal du raphé.

## 4. Approches expérimentales et méthodologiques

Dans cette partie, nous allons résumer l'approche expérimentale mise en place afin de mener à bien ce projet. Le détail des informations étant exposé dans les chapitres relatifs aux axes du projet nous faisons ici un résumé des principales informations concernant le protocole mis en place.

### 1. Participants

Au total, trente-quatre volontaires sains (uniquement des hommes ; tranche d'âge de 19 à 32 ans ; et âge moyen (M)  $23,4 \pm$  (SD) 2,9) ont été recrutés par le biais d'une liste de diffusion de l'Université Claude Bernard Lyon 1. Pour être inclus dans l'étude, les participants devaient respecter les critères suivants : être francophone, être droitier, ne pas avoir de traitement médical en cours, ne pas avoir d'antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques et ne pas présenter de déficit auditif, olfactif ou visuel. En outre, les volontaires ont été soumis à un examen des contre-indications générales de l'IRM. Un médecin a procédé à des examens médicaux concernant les critères d'inclusion tels que la santé physique et psychologique. Les participants ont donné leur consentement écrit et ont reçu une compensation financière pour la réalisation de l'étude. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique médicale (CPP Sud-Est IV, ID RCB : 2016-A01588-43).

Il faut noter que seuls trente volontaires ont été conservés pour les analyses. En effet, les données d'imagerie de TEP n'ont pas été disponibles pour deux d'entre eux. Aussi, Deux autres sujets n'ont pas cru en notre protocole leurre mis en place pour la tâche de compétition sociale (et détaillée dans la partie concernant cette tâche) ou n'ont pas correctement réalisé la tâche de visualisation des émotions et de compétition sociale.

### 2. Procédure générale

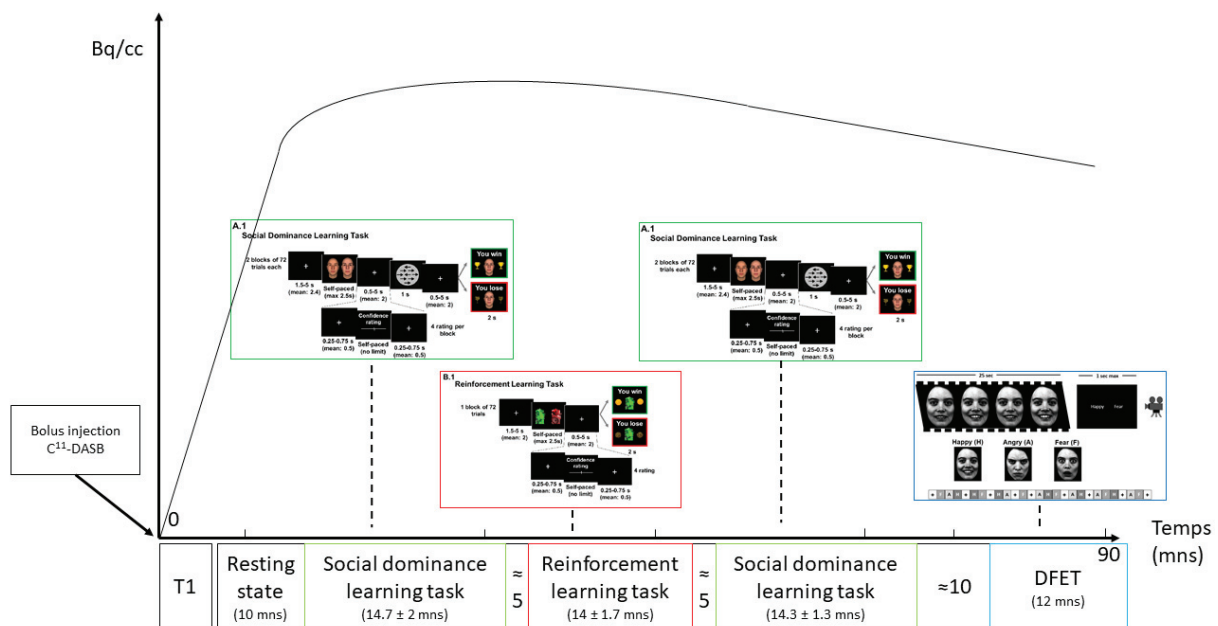
Afin d'obtenir une estimation de l'innervation sérotoninergique nous avons décidé de marquer le transporteur de la sérotonine à l'aide du traceur 3-amino-4-(2-diméthylaminométhylphénylsulfanyl) -benzonitrile marqué au carbone radioactif C11. Il a été démontré que ce traceur permettait un marquage spécifique des transporteurs de la sérotonine (Ginovart et al., 2003). Et chez l'animal ainsi que chez l'homme, le potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]DASB reflète la disponibilité en transporteur de la sérotonine et potentiellement l'activité sérotoninergique (Ginovart et al., 2003; Meyer et al., 2004). Il faut noter que ce marquage est relativement constant au cours du temps comme démontré dans cette étude ou le taux de marquage dans les régions limbiques et sous corticales est très peu modifié entre deux mesures (Frankle et al., 2006). De plus le marquage du transporteur par le [<sup>11</sup>C]DASB n'est pas dynamique. On obtiendra donc une valeur par sujet. Un modèle de référence tissulaire simplifié (SRTM) a été ensuite utilisé afin de modéliser la répartition du traceur et donc d'obtenir une valeur du taux de marquage reflétant le taux de transporteur libre de la sérotonine et donc l'activité sérotoninergique.

Lors d'une seule et même acquisition, nos sujets ont réalisé trois tâches différentes permettant de tester nos hypothèses. Ils ont joué deux parties de compétition sociale où ils ont appris de façon implicite le statut social de leurs opposants, intercalées d'une partie d'apprentissage par renforcement plus classique où le sujet a dû apprendre la hiérarchie de probabilité de récompense de machines à sous. Cela nous a permis de déterminer si les relations mises en évidence en contexte social sont également vérifiables en contexte non social. Ceci fait référence au premier axe de la thèse. Pour pouvoir estimer les erreurs de prédictions, la valeur de l'action et de valeur de l'option suivant le choix du sujet, nous avons utilisé un modèle d'apprentissage par renforcement (box 1 pour le détail du modèle).

Puis après une pause d'une dizaine de minutes, les sujets ont réalisé une tâche de perception des émotions faciales présentées dynamiquement. Ce qui a permis l'investigation du deuxième axe de thèse.

Enfin, nous avons laissé en début d'expérience le sujet dans une période de repos d'environ 10 minutes ce qui nous a permis de mettre en évidence les réseaux cérébraux tels que le réseau du mode par défaut, celui du contrôle exécutif et celui de la saillance. Ainsi, en utilisant des mesures de la théorie des graphes nous avons pu étudier les corrélations entre le taux de transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé et les modulations de ces réseaux.

Cette période de repos précédée par l'acquisition de l'image anatomique a permis au traceur ( $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ ) d'être assimilé par l'organisme et ainsi d'atteindre son pic d'absorption en dehors de toute modulation liée au traitement cognitif.



**Figure 6: schéma récapitulatif du déroulement de l'expérience.** En voit en bas le déroulé de l'expérience. On voit également la courbe de comptage de radiation en Becquerel par cout cc, c'est-à-dire en  $\text{cm}^3$ . Cette courbe nous permet alors d'obtenir une valeur de  $BP_{ND}$  par sujet pour toute la durée de l'expérience. Cette valeur de  $BP_{ND}$  représente alors la disponibilité en transporteur de la sérotonine. L'injection en bolus du traceur correspond au temps 0 de toute l'expérience. L'acquisition des données d'imagerie anatomique, suivit d'une acquisition fonctionnelle au repos de 10 minutes ont tout d'abord été réalisées. La partie des machines à sous intercalée entre les deux parties de compétitions ont été réalisées à la suite de ce repos tout comme les acquisitions fonctionnelles. Toutes ces tâches étaient suivies d'une pause de 5 minutes environ. Puis en fin d'acquisition de TEP, après un repos d'environ 10 minute, la dernière tâche de reconnaissance des émotions faciale et l'acquisition des image fonctionnelles a eu lieu.

## Echelles comportementales

En fin d'expérience, les participants ont rempli une série de questionnaires visant à évaluer différents aspects de leur personnalité.

Ainsi pour évaluer leur tempérament anxieux ils ont complété l'échelle d'anxiété du trait et de l'état de Spielberger (version Y-T et Y-S) (Kvaal et al., 2005). On distingue le trait, qui est un tempérament général de l'état qui est lui plus variable au cours du temps et correspond au tempérament actuel de la personne.

Pour mesurer le tempérament dépressif, les participants ont complété l'échelle de BECK (Beck et al., 1960).



Les participants ont également complété le questionnaire BIS-BAS (Carver & White, 2005) qui permet d'évaluer les deux systèmes généraux de motivation qui sous-tendent le comportement : behavioral inhibition scale (BIS) and the behavioral activation system (BAS).

Enfin une échelle permettant d'évaluer l'affirmation de soi et l'orientation sociale des individus a également été complétée par les participants. L'orientation sociale a été évaluée à l'aide de l'échelle d'orientation de la dominance sociale (Pratto et al., 1994), tandis que l'affirmation de soi a été évaluée par le questionnaire d'affirmation de soi (Rathus, 1973).

### Génotypage du promoteur du transporteur de la sérotonine

Un prélèvement salivaire a également été réalisé pour permettre le génotypage du promoteur du transporteur de la sérotonine. Les participants ont alors réalisé le prélèvement salivaire à l'aide d'un écouvillon buccale Isohelix SK2, puis ils ont déposé la tête de l'écouvillon dans une tubes contenant une solution tampons permettant la conservation de l'ADN jusqu'au séquençage. Ces tubes étant placé à température ambiante et a l'abris de la lumière pour éviter toute dégradation du matériel génétique. Pour cela nous avons utilisé une extraction de de l'ADN des individus et une amplification du gène SLC6A4. Ce génotypage a été réalisé par le laboratoire ProfileXpert du cervice de Génomique & Microgénomique de l'Université de Lyon.

La séquence utilisée pour détecter la variation génétique est la suivante :

- CAACATCATCAACCACTTCTTCTGC[**A/G**]ACCTCCCACAGTCCTGGCTCTGTC -

Le codon permettant la distinction entre l'allèle court et long était AAC ou GAC. Ainsi nous avons pu détecter la présence de l'allèle court « S » et de l'allèle long « L » du gène SLC6A4 (D. L. Murphy & Moya, 2011).

## 3. Tâches comportementales

### Apprentissage de la dominance sociale :

#### Social Dominance Learning Task

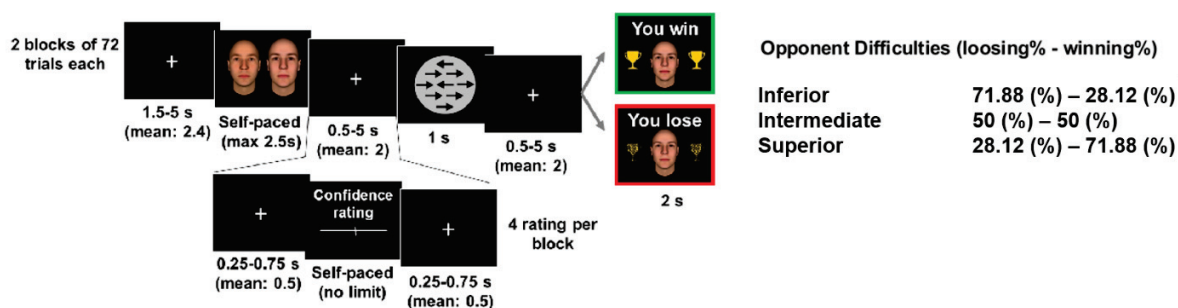


Figure 7 : design de la tâche de compétition permettant l'étude de l'apprentissage de la hiérarchie en condition sociale.



Durant cette tâche, les participants ont dû réaliser un test de decision-making (des flèches sont présentées dans un cercle, le participant doit choisir le plus vite possible l'orientation gauche/droite de la majorité des flèches) en opposition avec un adversaire. La règle permettant de savoir qui est le vainqueur était connue des participants et était la suivante :

- « si vous avez juste et pas votre adversaire, vous gagnez »
- « si vous avez faux et pas votre adversaire, vous perdez »
- « si les deux adversaires ont juste, alors le plus rapide gagne »
- « si les deux adversaires ont faux, alors le plus lent gagne »
- « si aucune réponse n'est donnée par un joueur alors il perd, et cela même si les deux joueurs n'ont pas répondu, ils perdent tous les deux »

Enfin après cette compétition ils ont reçu le résultat de cette compétition. Dans certains essais, entre la sélection de l'opposant et la compétition, il était demandé aux participants de donner leur niveau de confiance (ou probabilité) en leur victoire face à l'adversaire choisit.

Les individus ont cru jouer contre des vrais adversaires. Pour cela, préalablement à la tâche un protocole leurre a été mis en place afin de s'assurer qu'ils croient vraiment jouer contre de réels opposants. En réalité ils ont simplement joué contre des robots ayant des niveaux de difficulté différents et préétablis. Ainsi trois niveaux d'opposant étaient prédéfinis : un fort avec 27% de chance de gagner contre lui, un faible avec 73% de chance de gagner contre lui et enfin un intermédiaire avec 50% de chance de gagner contre lui. Aucune incitation monétaire n'a été employée.

**Contextualisation :** pour s'assurer que les participants croient jouer contre de vrai opposants, un protocole leur a été mis en place. Ainsi nous avons insisté dans un premier temps sur l'heure d'arrivée au laboratoire. De plus une fois au centre d'imagerie, nous avons réalisé une fausse connexion à un serveur qui nous permettait d'échanger les informations relatives à la partie de compétition. Une première tentative de connexion se soldait alors par un échec. Pour pouvoir solutionner ce « problème » un appel téléphonique avec la personne en charge des opposants permettait d'accroître la véracité de ces derniers. Puis une deuxième tentative de connexion a permis cette fois-ci d'établir la connexion avec la salle comportementale. S'ouvrait alors une vidéo où l'on voyait les opposants installés devant leur écran et recevant des instructions. A la suite de cette vidéo (qui a été coupée par l'expérimentateur), un entraînement à la tâche de décision perceptuelle a commencé. Cet entraînement nous a permis d'obtenir un niveau de difficulté pour la tâche de décision perceptuelle adapté à tous les participants et ainsi de prévenir un effet de la difficulté sur la tâche de compétition. Le niveau de chaque participant a ainsi été mesuré par une procédure de double staircase<sup>1</sup>, un ascendant et un descendant. Puis

---

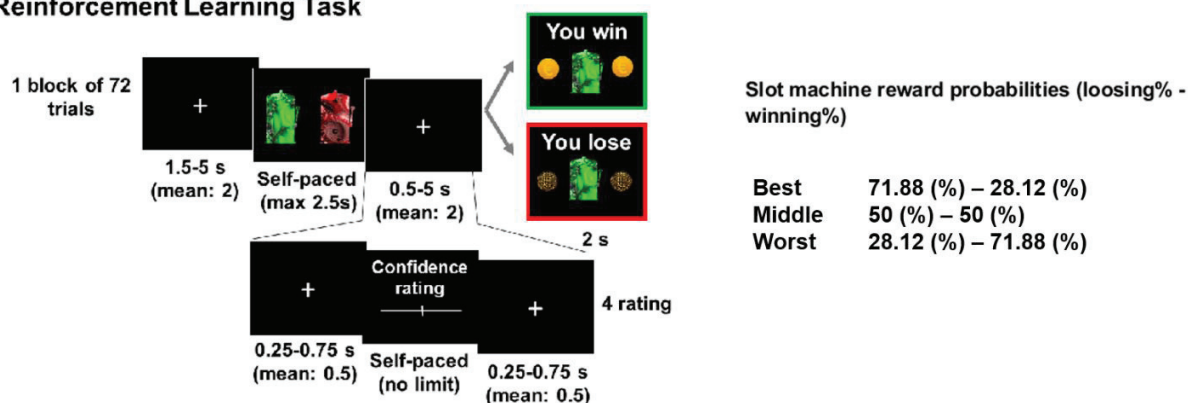
<sup>1</sup> (Cornsweet, 1962), *The staircase method in psychophysics. American Journal of Psychology*, 75(3), 485–491. Page 490 description de la procédure de double staircase.

une moyenne des deux valeurs obtenues nous a donné le niveau de difficulté. Ce niveau a ensuite été utilisé lors de la tâche de compétition sociale pour établir le nombre de flèches qui pointent dans la même direction.

**Déroulé :** les participants ont réalisé deux blocs de compétition sociale, en sachant qu'ils jouaient dans deux groupes d'opposants différents les uns des autres. Chaque bloc comprend 72 essais, 24 pour chaque combinaison d'opposants ([Inférieur - Intermédiaire], [Inférieur - Supérieur] et [Supérieur - Intermédiaire]). Chaque essai standard se décompose comme ceci : une croix de fixation (1.5 – 5s, moyenne 2.4s), suivit de la sélection de l'opposant avec qui le participant a voulu jouer parmi les deux opposants affichés à l'écran (maximum 2.5s), une nouvelle croix de fixation (1.5 – 5s, moyenne 2s), la compétition (max 1s), puis le résultat de cette compétition (2s). Les essais avec notation de confiance sont différents. En effet la notation de confiance a eu lieu entre la sélection de l'opposant et la compétition. Il y a quatre notations au cours de la tâche (réparties sur toute la tâche). Pour cela il fallait déplacer un curseur sur une échelle de 0 à 100, avec des pas de 5 en 5. Il n'y avait pas de délai de réponse, mais il a été clairement expliqué qu'il fallait donner la réponse le plus rapidement possible. Cette notation a été intercalée entre deux croix de fixation (0.25 – 0.75s, moyenne 0.5).

### Apprentissage par renforcement

#### Reinforcement Learning Task



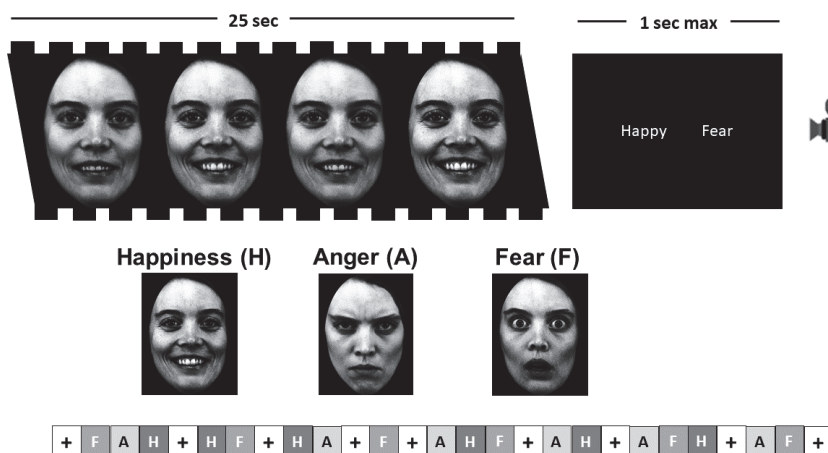
**Figure 8: design de la tâche d'apprentissage monétaire**

Dans cette tâche les individus ont réalisé une tâche d'apprentissage de la machine à sous la plus récompensante parmi trois machines à sous. Ici, de façon similaire à la tâche d'apprentissage de la dominance sociale, les participants ont dû dans un premier temps faire le choix d'une machine à sous parmi deux présentées. Contrairement à la tâche de dominance sociale, les participants ont directement reçu le résultat sans passer par une phase de compétition. Les participants ont été informés que 3 essais seraient tirés au hasard à la fin de la l'expérience et que le résultat de ce choix influencerait leur paiement final. On a ici une incitation monétaire. De même que pour la tâche précédente, certains essais ont été accompagnés d'une notation de la confiance (ou probabilité) de gain associé à la machine choisie.

Ici aussi les probabilités de gain ont préalablement été fixées à : 27% de chance de gagner avec la « pire » machine, 73% de chance de gagner avec la « meilleure » machine et enfin 50% avec une machine « intermédiaire ».

**Déroulé :** ce bloc comprend 72 essais, 24 pour chaque combinaison d'opposants ([Meilleure - Intermédiaire], [Meilleure - Pire] et ([Pire - Intermédiaire])). Chaque essai standard se décompose comme ceci : une croix de fixation (1.5 – 5s, moyenne 2s), suivit de la sélection de la machine avec laquelle le participant a voulu jouer (maximum 2.5s), une nouvelle croix de fixation (1.5 – 5s, moyenne 2s), puis le résultat de la loterie (2s). La notation de confiance a eu lieu entre la sélection de la machine et le résultat de celle-ci. Il y a quatre notations au cours de la tâche (réparties sur toute la tâche). Cette notation est intercalée entre deux croix de fixation (0.25 – 0.75s, moyenne 0.5) et s'effectue de façon similaire à celle effectuée dans la tâche de dominance sociale.

### Visualisation dynamique des émotions faciales



**Figure 9:** design de la tâche de visualisation des émotions adapté de van Marle et al., 2009.

Dans cette tâche il a été demandé au sujet de reconnaître les émotions faciales telles que la colère, la joie ou la peur (Dynamic facial expression task, (van Marle et al., 2009)) représentées de façon dynamique (i.e. des visages reflétant plusieurs niveaux d'expression de l'émotion et non pas une seule représentation statique). Durant cette tâche trois émotions (Colère, Joie, Peur) ont été présentées de façon passive au participant. Chaque émotion a été représentée par un mini clip vidéo de 4 morphings de visages représentant chacun 55%, 70%, 85% et 100% de l'émotion.

**Déroulé :** chaque émotion a été présentée dans 6 blocs terminés par une question de reconnaissance (maximum une seconde, afin de maintenir l'attention du sujet et de vérifier la reconnaissance de l'émotion présentée). Chaque bloc de 25 secondes contenait 50 mini-clips de 133 ms créés à partir de 10 visages. 9 blocs repos de 25 secondes (croix de fixation) ont été intercalés entre les blocs émotion. La durée totale de la tâche a été de 11 min et 55 secondes.

## 4. Acquisition et traitement des données TEP et IRM

Les données de la TEP et de l'IRM ont été acquises simultanément sur un Biograph mMR Siemens. Cela nous permet d'acquérir les mesures du taux de transporteur de la sérotonine disponible (signal TEP) et les mesures du signal BOLD (fMRI). L'acquisition simultanée des données offre la possibilité d'étudier la corrélation chez des sujets qui sont dans le même état physiologique.

### Acquisition des données de TEP

Les données TEP ont été acquises en mode list, pendant 90 minutes. L'acquisition a commencé par l'injection intraveineuse d'un bolus de [ $^{11}\text{C}$ ]DASB, un radiotracer qui lie le SERT. L'activité de [ $^{11}\text{C}$ ]DASB injectée était en moyenne de  $268.3 \pm 7.3$  MBq sur l'ensemble des participants. Les données TEP ont été corrigées pour le mouvement au format mode list (Reilhac et al., 2018), puis ré échantillonnées en 24 trames de temps (trames de longueur variable, 8 x 15s, 3x60s, 5x120s, 1x300s, 7x600s) pour une reconstruction dynamique. Une trame correspond à une image 3D moyennant le signal sur un intervalle de temps donné (longueur de la trame). Les images ont été reconstruites avec l'algorithme itératif ordinary Poisson ordered-subset expectation maximization (OP-OSEM) 3D intégrant la fonction d'étalement des points du système à l'aide de 3 itérations de 21 sous-ensembles. Les sinogrammes ont été normalisées, corrigés pour la diffusion, les coïncidences fortuites et l'atténuation (Mérida et al., 2017). Les reconstructions ont été effectuées avec un zoom de 2 dans une matrice de  $344 \times 344 \times 127$  voxels donnant une taille de voxel de  $1.04 \times 1.04 \times 2.08$  mm<sup>3</sup>. Un filtrage gaussien post-reconstruction (FWHM=2mm) a été appliqué aux images TEP.

### Prétraitement TEP et modélisation cinétique

La T1 MPRAGE anatomique a été coregistrée (transformation rigide) sur l'image TEP moyenne. La segmentation régionale du cerveau structurel a été effectuée à l'aide de l'atlas Hammersmith 83 régions (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003) défini dans l'espace standard de l'Institut neurologique de Montréal (MNI). Il nous permet d'extraire une courbe d'activité temporelle régionale basée sur l'espace sujet, en recalant par normalisation l'atlas sur l'espace sujet. Les images paramétriques du potentiel de liaison non déplaçable ( $\text{BP}_{\text{ND}}$ ) ont été calculées en appliquant le modèle de référence tissulaire simplifié (SRTM) (Lammertsma & Hume, 1996) et en utilisant la matière grise cérébelleuse comme région de référence supposée dépourvue de transporteurs de la sérotonine (Kish et al., 2005). Ces cartes paramétriques de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  représentent le taux de transporteur de la sérotonine disponible. Finalement, les images paramétriques de  $\text{BP}_{\text{ND}}$  ont été normalisées spatialement dans l'espace (MNI) afin de réaliser l'étude de groupe.

### Acquisition des données d'imagerie anatomiques

Les IRM structurels cérébraux à haute résolution pondérés T1 consistaient en des séquences 3D MPRAGE (Magnetization Prepared rapid Gradient Echo) acquises en sagittal. Le volume anatomique couvrait l'ensemble du cerveau en utilisant des coupes de 1 mm d'épaisseur ( $1 \times 1 \times$

1 mm) avec les paramètres suivants : temps de répétition (TR) = 2300 ms ; temps d'écho (TE) = 2,34 ms ; angle de bascule = 8 ; champ de vue (FOV) = 256 mm ; taille du voxel = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>).

### **Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle d'activation**

Les images fonctionnelles ont été acquises avec des séquences EPI (Echo Planar Imaging). Les paramètres d'acquisition sont les suivants : temps de répétition (TR) / temps d'écho (TE) = 2400/34, angle de bascule 85 °, 52 coupes axiales entrelacées de 2 mm d'épaisseur, champ de vue (FOV) = 192x192x125. La première acquisition a été enregistrée après stabilisation du signal. Pour les trois tâches comportementales les mêmes paramètres d'acquisition ont été utilisés.

### **Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle de repos (rsfMRI)**

Des séquences EPI ont également été utilisées pour l'acquisition du resting state. Les paramètres sont les suivants : TR / TE = 2000/25, angle de basculement 82 °, 39 coupes axiales entrelacées de 3 mm d'épaisseur, FOV = 192x192x125. La première acquisition a ici aussi été faite après stabilisation du signal.

### **Prétraitement de l'imagerie fonctionnelle d'activation et du repos**

Le prétraitement des images a été réalisé à l'aide de la toolbox SPM12 de Matlab (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, Londres, Royaume-Uni, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)). Les images fonctionnelles de repos ont suivi les mêmes étapes de prétraitement que les images fonctionnelles d'activation. Tout d'abord un recalage temporel a été effectué suivi d'une correction de mouvement. Puis les images ont été coregistrées (transformation rigide) sur l'image anatomique (initialement coregistrée avec les images paramétriques de TEP). Enfin, un étape de normalisation dans l'espace MNI a été réalisée à l'aide de la toolbox DARTEL (The Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) (Ashburner, 2007). Enfin un lissage avec un noyau gaussien de 8mm a été appliqué aux images.

#### **Prétraitement des données pour les analyses de contraste d'activation**

L'analyse des images d'activation a été réalisée à l'aide du SPM12 en utilisant une approche conventionnelle à deux niveaux. Tous les GLM construits ont inclus les 6 paramètres de mouvement estimés lors du réalignement (étape du prétraitement) afin de tenir compte des potentiels artéfacts liés au mouvement dans le signal BOLD. De plus tous les régresseurs d'intérêt ont été modélisés à l'aide d'une « boxcar » avec une durée égale à celle du stimulus, et convolués avec la réponse canonique hémodynamique (HRF). Enfin un filtre de haute fréquence a été utilisé pour éliminer les basses fréquences du signal pouvant affecter la puissance des analyses statistiques.

Pour éviter la trop grande redondance des informations exposées, nous détaillerons les modèles linéaires généraux (GLM) construits pour investiguer le signal BOLD relatif à nos questions dans la suite de ce manuscrit (partie matériel et méthodes des résultats expérimentaux).

#### **Prétraitement des données pour les analyses de connectivité**

En plus d'avoir été prétraitées de la même façon que les autres images fonctionnelles acquises, les données de repos ont suivi une étape de débruitage du signal. Nous avons pour cela utilisé la CONN toolbox (<https://web.conn-toolbox.org/>) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Cette étape consiste à enlever les facteurs qui sont identifiés comme des effets confondants potentiels pour le signal BOLD estimé. Ils sont estimés et supprimés séparément pour chaque voxel et pour chaque sujet et session fonctionnelle, en utilisant la méthode des moindres carrés (OLS). Le premier facteur utilisé est le bruit issu des paramètres physiologique. L'utilisation d'une analyse par composantes principales sur le bruit d'une région d'intérêt (matière blanche et liquide céphalorachidien) ajoutée comme régresseurs de nuisance dans un GLM permet de réduire de manière significative l'écart-type temporel dans les scans au repos (Behzadi, 2007). De plus, Le signal issu des mouvements ainsi que la dérivé première des ceux-ci a également été entré comme facteurs confondants (Friston et al. 1995). Les images ont enfin été filtrer pour les bandes de fréquences comprise entre 0.008 et 0.09Hz (Hallquist et al., 2013).

De façon similaire, les analyses de connectivité réalisées pour étudier l'influence du taux de transporteur de la sérotonine ont été réalisées avec la CONN toolbox implémentée sous Matlab. Pour cela les mêmes étapes de débruitage ont été réalisées, à l'exception du filtre des bandes de fréquence qui a lui été fixe entre 0.01 et l'infini. Il s'agit d'un compromis acceptable entre la réduction des interférences et l'amélioration du rapport signal/bruit grâce au filtrage lors de l'utilisation de la CONN toolbox avec des designs d'imagerie fonctionnelle en essai.

### **Définitions des régions d'intérêts**

Nous avons défini préalablement des régions d'intérêts car nous avons un intérêt particulier à l'étude de certaines régions cérébrales engagé dans les différents réseaux.

Ainsi un premier atlas, Automated Anatomical Labeling atlas (Rolls et al., 2020), nous a permis de définir la régions du striatum ventral, comme définie par les deux noyaux accumbens et également le noyaux dorsal du raphé. Ces régions seront alors utilisées pour investiguer les hypothèses relatives à notre premier axe de thèse. Ces images des noyaux Accumbens et du raphé dorsal ont été rééchantillonnées avec les images fonctionnelles et de TEP issues du prétraitement (Figure 10: récapitulative du prétraitement).

Un deuxième atlas, nous a permis de différencier la partie médiale de la partie latérale de l'amygdale, le Brainnetome atlas (<http://atlas.brainnetome.org>). Cet atlas est basé sur des résultats de connectivité fonctionnelle et de tractographie ainsi que sur des résultats fonctionnels. Ces régions seront utilisées dans le cadre du deuxième axe de thèse.

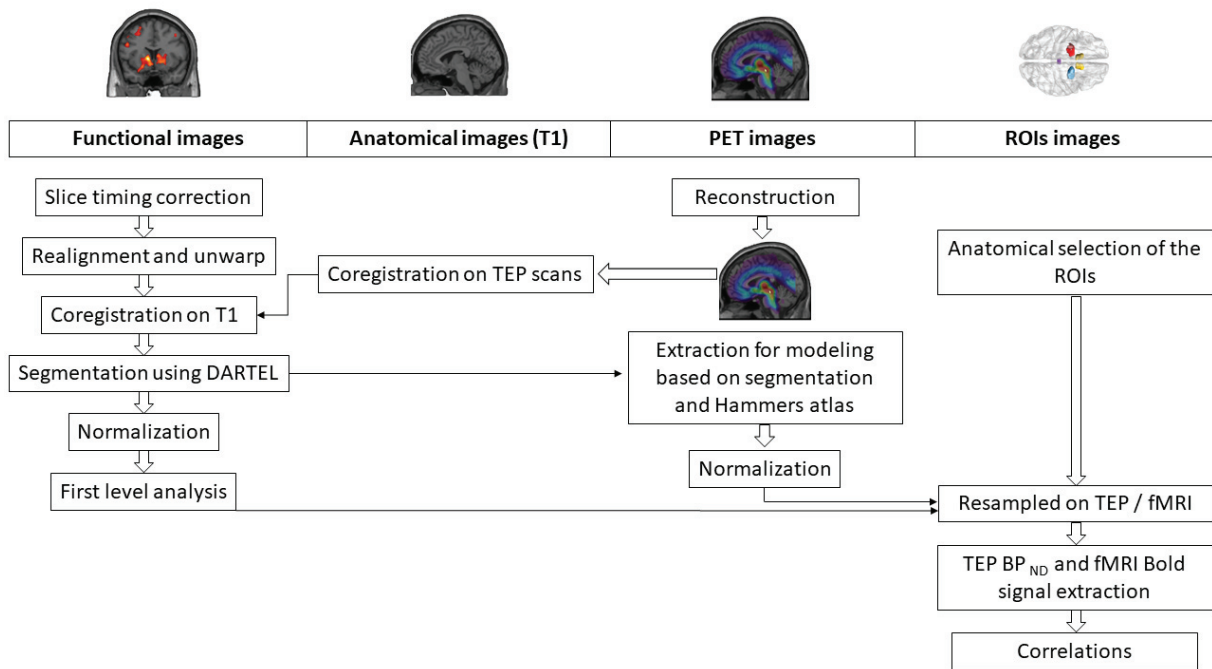
Enfin un dernier atlas a été utilisé pour définir les régions comprises dans le réseau de la saillance celui du contrôle exécutif et celui du mode par défaut (Shirer et al., 2012).

## **5. Analyses statistiques comportementales**

Pour toutes les analyses statistiques comportementales classiques, la normalité des échantillons a été vérifiée en utilisant le test de Shapiro-Wilk, et une inspection des histogrammes. Puis dans un deuxième temps, l'égalité des variances a été vérifiée à l'aide du test de Levene. Si



l'une de ces deux hypothèses statistiques n'était pas validée alors nous avons conduit un test non paramétrique. Enfin lors de comparaison multiple, une correction de Bonferroni a été appliquée pour les tests post-hoc. Le descriptif des analyses réalisées est détaillé respectivement pour chaque étude dans la partie matériel et méthodes des résultats expérimentaux.



**Figure 10 : récapitulatif des étapes de prétraitement des images fonctionnelles, anatomique et des images paramétriques des cartes de potentiel de liaison non déplaçable du traceur en TEP.**

## **Chapitre 2. Résultats expérimentaux**



**I. Regulation of social hierarchy learning by serotonin transporter availability.**

## **Regulation of social hierarchy learning by serotonin transporter availability.**

R. Janet<sup>1</sup>, A. Losecaat-Vermeer<sup>2</sup>, R. Ligneul<sup>3</sup>, R. Philippe<sup>1</sup>, P Jacquart<sup>4</sup>, JC Dreher<sup>1</sup>

*1 CNRS-Institut de Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR5229, Neuroeconomics, reward, and decision making laboratory, and Lyon 1 University*

*2 Neuropsychopharmacology and Biopsychology Unit, Department of Basic Psychological Research and Research Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Austria*

*3 Champalimaud Neuroscience Program, Champalimaud Center for the Unknown, Lisbon, Portugal*

*4 GATE CNRS and Em-Lyon, Ecully, France*

## Short

Learning one's rank in a group is a fundamental process to build social hierarchies. Although animal studies suggest that serotonin signaling plays a key role in the establishment of social hierarchies, direct evidence in humans is still lacking. Here combining a computational approach with simultaneous PET-fMRI acquisition in healthy humans, we investigated the link between serotonin transporter (SERT) availability and brain activity when learning from competitive social interactions. Inter-individual differences in extracellular serotonin levels in the dorsal raphe nucleus (DRN) determine learning rate for social victories in the long-term. Moreover, a negative relationship between SERT availability and the expected value of the total social victories was observed in the ventral striatum. These results suggest that serotonin levels modulate the neurocomputation of the expected value of long-term social rewards according to reinforcement learning theory.

## Long

Learning one's rank in a group is a fundamental process to build social hierarchies. In animals, a substantial body of data indicates that serotonin activity in the raphe is tightly associated with social rewards and the establishment of social hierarchies. In humans, although indirect evidence from pharmacological and clinical studies also supports such an association, there has been no direct demonstration of a link between serotonergic transporter from the raphe nucleus and neural response related to learning social hierarchies in healthy humans. Here using a computational approach combined with a new PET-3T fMRI scanner allowing simultaneous acquisition, we investigated the link between the SERT availability and brain activity when learning from competitive dyadic interactions against 3 opponents in healthy humans. The results revealed a negative correlation between SERT availability and learning rate. Moreover, a negative relationship between the expected value of the total social victories (Q-value) was observed in the ventral striatum. This suggests that serotonin increases the learning rate and modulates the encoding of the chosen value signal of the ventral striatum in a social competitive environment.

## 1. Introduction

Dominance hierarchy is a strong evolutionary force because dominant individuals have better access to resources, including food and reproductive partners (Ellis, 1995; Sandi & Haller, 2015b; Sapolsky, 2004, 2005). The dominant status is often granted to the individual who wins competitive interactions against conspecifics (Qu et al., 2017; Michael J. Raleigh et al., 1991; Wang et al., 2014; Zhou et al., 2018). Learning one's own rank during competitive dyadic interactions within a group is crucial to adapt behavior and avoid social defeats. In animals, serotonin (5-HT) is tightly associated with social rewards and the establishment of social hierarchies (Cohen et al., 2017; Li et al., 2016; Liu et al., 2014; Terranova et al., 2016; Sandi & Haller, 2015a). For example, in groups of velvet monkeys, enhancement or suppression of serotonin signaling can respectively induce dominance or subordination (Michael J. Raleigh et al., 1991). Higher-ranked monkeys have more gray matter in the dorsal raphe nucleus (DRN) containing serotonergic neurons (Noonan et al., 2014). In both mice and monkeys, diverse types of DRN neurons are engaged by social defeats and post-defeat sensitization of these neurons decreases resilience to social defeat (Challis et al., 2013), and the degree to which specific DRN neurons modulate behavior is predicted by social rank (Matthews et al., 2016).

In humans, vulnerability to anxiety and depression is increased by repeated social defeats (Johnson et al., 2012). Such experience can trigger maladaptive social avoidance, behavioral inhibition, and may even affect immune regulation in non-human primates (Johnson et al., 2012; Sandi & Haller, 2015a). Increasing serotonin levels through precursor of serotonin biosynthesis increases the frequency of dominance-related behaviors (Moskowitz et al., 2001). Although such indirect evidence from pharmacological and clinical studies suggest an association between serotonergic transporter from the DRN and neural response related to learning social hierarchies (Aan Het Rot et al., 2006; Moskowitz et al., 2001; Steenbergen et al., 2016), there has been no direct demonstration of such a link.

Here, using reinforcement learning modeling and simultaneous PET-fMRI acquisition in the same subjects, we investigated the link between brain activity during learning ranks in a competitive game and a measure of extracellular serotonin (level of SERT availability). We induced an implicit dominance hierarchy with a competitive game requiring to choose between opponents of different strengths. Although the computational role of 5-HT in reinforcement learning (RL) remains elusive (Crockett et al., 2009; Fonseca et al., 2015; Z. Liu et al., 2014; K. W. Miyazaki et al., 2014; Seymour et al., 2012), a number of studies have associated it with diverse rewards and punishments, including social rewards (Dölen et al., 2013; Li et al., 2016). Recent mice electrophysiological recordings from DRN 5-HT neurons reveal responses to both rewards and punishments, showing tonic excitatory responses while waiting for rewards and phasic responses during reward acquisition, even when they are predicted (J. D. Cohen et al., 2017; Li et al., 2016; Z. Liu et al., 2014). Moreover, a recent optogenetic study reported that the learning rate associated with long inter-trial interval choices was increased by stimulations of DRN 5-HT neurons (Ligaya et al., 2018). The reinforcement learning rate determines how many trials over which reward histories are integrated to assess the value of taken actions. Based on this finding, we reasoned that victories during social competitions may act as social rewards and that

5-HT levels may modulate the expected value of the total social rewards over all successive steps, starting from the current state. This variable, called the action value (Q-value), is commonly used in model-free RL to learn the (Q)uality of actions to take in a given state. Q-learning finds an optimal action-selection policy in the sense of maximizing the expected value of the total reward. We thus tested the hypothesis that inter-individual differences in extracellular 5-HT levels would modulate brain regions encoding the cumulative history of social victories while subjects learned the ranks of opponents.

We first observed that the medial prefrontal cortex (mPFC) and the ventral striatum tracked the expected value of the total social victories while competing with different opponents. The learning rate associated with these competitive choices was increased in individuals with lower binding potential of DRN 5-HT neurons. Moreover, a negative relationship between SERT levels and the expected value of the total social victories was observed in the ventral striatum. These findings provide a characterization of the interactions between DRN 5-HT function and the brain system engaged in social hierarchy learning in healthy humans.

## 2. Methods

### Participants

Thirty-two healthy volunteers (only males; age range 19 to 32 years; and mean age (M) 23.4  $\pm$  (SD) 2.9) were recruited through a mailing list from the University of Claude Bernard Lyon 1. For inclusion in the study, participants were required to follow the following criteria: french-speaking, right-handed, no current medical treatment, no history of neurological or psychiatric disorders and no auditory, olfactory or visual deficits. Furthermore, volunteers were screened for general MRI counter-indications. A physician conducted medical examinations to follow inclusion criteria. Participants gave their written consent and received monetary compensation for the completion of the study. This study was approved by the Medical Ethics Committee (CPP Sud-Est IV, ID RCB: 2016-A01588-43).

### Scanning procedure and data collection

The stimuli were presented with a screen resolution of 1280  $\times$  1024 pixels, displayed at a visual angle of 24  $\times$  18°, centered on the screen, and surrounded by a black background. The participants were asked to use their index and middle fingers of the same hand to answer by pressing a 4-button controller. Stimuli were presented, and the responses to the stimuli were collected using the Psychtoolbox toolbox Version 3 (PTB-3) on MATLAB (version 7.16.0, R2013a, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc).

Thirty-two subjects underwent one functional MRI and PET scans simultaneously to specifically study serotonin transporter (SERT) binding using [<sup>11</sup>C]DASB. Neuroimaging was performed at the CERMEP Center (Lyon, France). The subjects were positioned supine on the scanner beds, with their head held in place. Before the bolus injection, the anatomical image was acquired. Then after the bolus injection, the participant rested during 10 minutes before starting the task. The social hierarchy learning task started with a fake internet connection to a behavioral room (see procedure after). After a first block, participants were told they had 5 minutes rest, then they played the non-social learning task and after a new 5 minutes rest they completed the second social hierarchy learning task.

### Social hierarchy learning Task

Participants were first trained outside of the scanner on a perceptual decision-making task consisting in choosing within 1 s between left and right what was the majority of arrows pointing in one direction on the screen. This training period included (non-social) feedback based on trial performance: a red fixation cross meant that participant's decision was wrong, while a green cross meant that participant's decision was correct and a yellow meant that the participant did not respond within one second. This training period was used to determine participant's maximum level of accuracy using a double stair-case procedure algorithm. The TEP-fMRI experiment consisted in a social hierarchy learning task divided in two runs of approximately 15 min each, interleaved by a non social learning task and followed by a post-task rating to assess learning. In the TEP-fMRI Social hierarchy Learning Task (SHLT), participants were led to believe that they

had to compete against 3 possible other participants anonymously connected on-line (**Figure 1**). Participants were told that they had to interact in real time with the other individuals, and received the following instructions: “If both responses are correct, the fastest player wins. If one player gives an incorrect response, the accurate player wins. If both responses are incorrect, the slowest player wins. If one player doesn’t respond, then he loses automatically.” Participants first had to select their opponent among two persons presented on a screen, then they had to play the competitive perceptual decision-making task (for which they were trained). Unbeknownst to the subjects, outcomes were manipulated to induce three different probabilities of winning called the Reward Probability (28.12%, 50%, or 71.88% of victories). Importantly, in the social hierarchy learning task, winning or losing against opponents was not associated to monetary incentives but only to social victories or social defeats. Subjects played 72 trials (24 trials per opponent).

The task was composed of the following stages: first participants had to choose one avatar that will be used to represent him during the social competition task. Following a short (fake) internet connection with other participants, they started the task. At the beginning of every trial they were asked to choose the opponent against whom they wanted to compete. Participants were told that they will be able to identify each opponent thanks to their first letter of their name and a neutral avatar. Then, they played the competitive perceptual decision-making task according to the rules explain above. After the competition, subjects received a feedback concerning the outcome of the competition according to the winning/losing probability of the competition. After each trial a fixation cross was presented with a jittered duration spanning from 2 s to 5 s. In some trials (one at the beginning, one at the end and two in the middle of the task), participants were asked to indicate their confidence level about their winning probability against the selected opponent (**Figure 1A**).

Finally, after scanning, participants had to rate their opponents. This rating was composed of two stages. First, they were presented two opponents among three and they had to select the opponent who was better during the competition. Second, participants were asked to give the percentage of victory they estimated for each opponent. This allowed us to confirm that participants learned the opponents’ rank.

### **Reinforcement Learning model of the social hierarchy learning task**

To investigate the neural computation underlying social competition learning and the potential contribution of the serotonergic system, we applied a Q learning model. This modeled the sequence of choices and estimated the learning rate and inverse temperature of each participant. The model assumes that the probability of choosing one opponent  $i$  to compete with, over another opponent  $j$  is associated with the difference in social values  $Q_i$  and  $Q_j$ .

$$p(i) = \frac{\exp(\beta * Q_i)}{\exp(\beta * Q_i) + \exp(\beta * Q_j)} \text{ (Eq.1)}$$

This equation defines the stochastic decision rule (softmax) that calculates the probability  $p(i)$  of choosing the opponent  $i$  given the other opponent  $j$ .  $\beta$  is the inverse temperature parameter. It is a free parameter that dictates to what extent the decision is deterministic relative to the Q values of the available options ( $\beta$  was constrained in the interval  $[0 +\infty]$ ).

The dynamic of the social value of the chosen opponent  $i$  ( $Q_i$ ) was modeled with a Q-value RL algorithm:

$$Q_i(t) = Q_i(t-1) + \alpha(R - Q_i(t-1)) \quad (\text{Eq.2})$$

where the prediction error PE ( $t$ ) is the difference between the reward at time  $t$  from the current social value  $Q_i(t-1)$  resulting from the ongoing competitive interaction (reward was arbitrary set to 0 for a defeat and 1 for a victory). This definition allows to model that participants mostly preferred to compete against the inferior opponent after probing the others opponent strength to avoid social defeats. In fact, winning against an opponent will increase his relative social dominance value and loosing will decrease his relative social dominance value.  $\alpha$  represents the subject's learning rate (between 0 and 1 and assumed to be the same for defeats and victories).

Considering that  $Q_i$  reflects the cumulative reward prediction error, Eq.2 can be also rewritten as:

$$Q_i(t) = \sum_{i=1}^t \alpha PE \quad (\text{Eq.3})$$

$$[\sum_{i=1}^t \alpha PE_i = \sum_{i=1}^{t-1} \alpha PE_i + \alpha PE(t)] \quad (\text{Eq.4})$$

Where  $\sum_{i=1}^t \alpha PE_i$  represents the cumulative reward prediction error computed after the outcome delivery,  $\sum_{i=1}^{t-1} \alpha PE_i$  represents the cumulative reward prediction error computed during the past trials and PE( $t$ ) is the prediction error at trial  $t$ . Following this, it allows us to investigate the neural correlates of both the PE and the Q value of the selected option in the current trial. Finally, it is important to note that  $Q_i$  was uploaded even if the participant did not choose his opponent, except for three participants that never choose an opponent during the entire first block of social competition. This session was excluded from the modeling.

We tested 6 variants of RL models: three degrees of self-performance monitoring (no monitoring, accuracy, and accuracy + response speed monitoring) and 1 vs 2 learning rates, applied to the update of opponent's values after victories and defeats (table Supp 1). Alternative models were compared using Bayesian group comparison with the VBA Toolbox on MATLAB (Daunizeau et al., 2014). For each trial type, only the model presenting the highest exceedance probability using the Bayesian information criterion (BIC) was analyzed (table Supp 1, and Computational modeling section for further details).

### **Non-social learning task (slot machines)**

The non-social learning task was formally similar to the social hierarchy learning task, except that participants were not led to believe that they were in a social interaction and thus did not have to compete against opponents. Instead, participants were told to choose between 2 slot machines among a total of three possible slots machines. Each one of them was associated to a different probability of winning (28%, 50% or 72%). On each trial, they had to choose the slot machine that they wanted to bet on among the two displayed on the screen. After a fixation cross, participants received a feedback about whether they won or not following the Reward Probability. As in the social hierarchy learning task, in some trials, participants were asked to indicate their confidence level about their winning probability for the slot machine they selected (**Figure 1.B.1**).



Similar models were estimated on this task, but because there was no competition, we tested only 2 different models and compared them using the same Bayesian group comparison procedure (see supplementary data, Computational modeling: estimation and comparison procedures).

## **PET and MRI acquisition performed simultaneously on a Siemens Biograph mMR**

### **PET data acquisition**

PET data were acquired in list-mode, over 90 min, The acquisition started with the intravenous injection of a bolus of [<sup>11</sup>C]DASB, a radiotracer that binds SERT. Mean [<sup>11</sup>C]DASB injected activity (Mean = 268.3MBq, SEM = 7.3MBq). PET data were submitted to list mode motion correction (Reilhac et al., 2018), then rebinned into 24-time frames (variable length frames, 8 x 15s, 3x60s, 5x120s, 1x300s, 7x600s) for dynamic reconstruction. Images were reconstructed using OP-OSEM 3D incorporating the system point spread function using 3 iterations of 21 subsets. Sinograms were corrected for scatter, randoms, normalization and attenuation (Mérida et al., 2017). Reconstructions were performed with a zoom of 2 yielding a voxel size of 1.04 × 1.04 × 2.08 mm<sup>3</sup> in a matrix of 344 × 344 × 127 voxels. Gaussian post-reconstruction filtering (FWHM=2mm) was applied to PET images.

### **PET preprocessing and kinetic modeling**

Average PET image was computed for coregistration purpose. Anatomical T1 MPRAGE was coregistered (rigid transform) onto the average PET image. Regional labeling of the structural brain was performed with the Hammersmith 83 regions atlas (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003). It allowed us to extract regional time activity curve based on the subject space, by coregistering the atlas on the subject space and performed extraction. Parametric images of non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) were computed by applying the Simplified Tissue Reference Model (SRTM) (Lammertsma & Hume, 1996) and using cerebellar grey matter as a reference region, assumed to be devoid of SERT transporters (Kish et al., 2005). Then, PET images were spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) toolbox procedure (The Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra), using the T1 SPM template and resulting in voxels of 2 x 2 x 2 mm (Ashburner, 2007).

### **MRI data acquisition**

All functional MRI acquisitions were performed using EPI BOLD sequences. Functional scans were performed the following parameters, single-shot EPI, TR / TE = 2400/34, flip angle 85 °, 52 axial slices interlaced 2 mm thickness 2 mm gap, FOV = 192x192x125. Volumes were collected, in an interleaved ascending manner. The first acquisition was done after stabilization of the signal. Anatomical MRI acquisition consisted of a 3D sagittal T1-weighted sequences, repetition time = 2300 ms; echo time = 2.34 ms; flip angle = 8; field of view = 256 mm; voxel size = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>. The anatomical volume covered the entire brain using 256 adjacent slices of 1-mm thickness.

### **fMRI data preprocessing**

Image analysis was performed using SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)). Time-series images were registered in a 3D space to minimize any effect that could result from participant head-motion. Once DICOMs were imported, functional scans were corrected for slice timing, realigned to the first volume and corrected for motion displacement. Structural images were previously co-registered on the average Dynamic PET image computed. Doing so ensured that functional images were in the same space as TEP images. Finally, to perform group and individual comparisons, EPI Images were co-registered with structural maps and spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL toolbox procedure, using the T1 SPM template, (Ashburner, 2007). Images were then spatially smoothed with an 8 mm isotropic full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel using the standard procedures in SPM12.

### **Encoding of the expected reward value obtained by choosing a particular opponent**

A first GLM, called GLM1, allowed us to investigate the brain regions encoding the expected value  $Q(t)$  (i.e. choice value) computed by summing  $PE(t)$  and  $Q(t-1)$ . This chosen value represents the expected value of the option during the next trial that will guide the choice in future decisions. To do so, GLM1 included one categorical boxcar regressors of interest representing the outcomes phase (victory and defeat) with a fix duration of 2 s.  $Q(t)$  was added as a parametric regressor to this categorical onset. This parametric modulator was previously normalized using the Fisher z-score transformation. In addition to this regressor of interest, the GLM1 also included three others regressors. The first one, denoted the choice stage which was parametrically modulated by the difficulty of the choice (computed as  $1-[Q(i) \text{ chosen opponent} - Q(j) \text{ unchosen opponent}]$ ) and the decision reaction time as parametric modulators. It was modeled as a boxcar function with the duration of the choice. The second regressor represented the confidence rating. It was modeled as a boxcar function with the duration of the rating. The last regressors represented the perceptual decision competition and was parametrically modulated by the accuracy and the reaction time. It was modeled as a boxcar function with the duration of the RT to respond to the perceptual decision competition. In addition, two regressors of non-interest were included and denoted both the miss selection and the miss competition as separate regressors.

### **Dissociating brain representations of expected reward value and prediction error**

To investigate the relative variance explained by both the prediction error  $PE(t)$  and the  $Q(t-1)$  for updating the new value  $Q(t)$ , we created a second GLM2. GLM2 included one categorical boxcar regressor of interest representing the outcome phase with a fix duration of 2 s. The chosen value  $Q(t-1)$  and the competitive prediction errors  $PE(t)$  computed by the reinforcement learning algorithm were respectively added as parametric modulators for outcomes. The orthogonalization procedure was disabled to give equal "weight" to each of the parametric modulators ( $Q(t-1)$  and  $PE(t)$ ) related to the outcome phase and to let them compete to explain the variance. These parametric modulators were previously normalized using the Fisher transformation. In addition to this regressor of interest and as for the GLM1, the GLM2 also included three others regressors. The first one represented the choice onsets which were parametrically modulated by the difficulty of the choice (computed as  $1-[Q(i) \text{ opponent} - Q(j) \text{ unchosen opponent}]$ ) and the decision reaction

time, modeled as a boxcar function with the duration of the choice. The second regressor denoted the confidence rating. It was modeled as a boxcar function with the duration of the rating. The last regressor denoted the perceptual decision competition parametrically modulated by the accuracy and the reaction time. It was modeled with a boxcar function with the duration of the perceptual competition. In addition, two regressors were included to denote both miss selection and miss competition as separate regressors at the end of the GLM2. Note that before entering the  $Q(t-1)$  and the  $PE(t)$  into our GLM2, we control for the correlation between the two parameters. Results revealed anticorrelation between the  $Q(t-1)$  and the  $PE(t)$  at the group level ( $r = -0.370 \pm 0.18$  SEM).

### **Social victories and defeats**

Another GLM3 was created to investigate the differences between victories and defeats in the social competition task. This GLM3 included two regressors of interests, one denoting the victories and one the defeats. These regressors were modeled using a boxcar function, with a fix duration of 2 s. They were parametrically modulated by their respective prediction error. These parametric modulators were previously normalized using the Fisher z-score transformation. These GLM3 also included regressors of non-interest to control for effect of others stage of the task. The first regressors of non-interest denoted the choice stage. It was modeled using a boxcar function with a duration of the choice and was parametrically modulated by the difficulty of the choice, the value of the chosen opponent for this trial and the reaction time. The second regressor of non-interest denoted the confidence rating. It was modeled as a boxcar function, with the duration of the rating. The last regressor denoted the perceptual decision competition, parametrically modulated by the accuracy and the reaction time. It was modeled with a boxcar function with the duration of the competition. Finally, two last regressors of non-interest were included to denote both miss selection and miss competition as separate regressors at the end of the GLM3. We computed the contrast [Victory>Defeat] at the single subject level and performed a one-sample t-test at the group level to revealed region that are differently activated by the victories compared to defeats.

### **Non social learning task**

A last GLM4 was constructed for the non-social reinforcement learning task. This GLM4 was constructed in the same way as GLM1 except that there was no regressor encoding the competition. The same procedure was used for the parametric modulators. First,  $Q(t-1)$  was normalized using the Fisher transformation, and then entered as modulators of the outcomes categorical regressor. GLM4 included on regressor of interest denoting the outcome stage and modeled with a boxcar function with a fix duration of 2s. Two others regressors of non interest were added to take into account the effect of the choice and the confidence rating. The first regressors of non interest denoting the choice stage was modeled using a boxcar function with a duration of the choice. It was parametrically modulated by the difficulty of the choice and the reaction time. The second regressors of non interest denoted the confidence rating and was modeled using a boxcar function with the duration of the rating. Finally, another regressor of non interest were added at the end of the GLM and denoted the miss choices.

Similarly, a last GLM5 was constructed for the non-social reinforcement learning task. This GLM5 was constructed in the same way as GLM2 except that there was no regressors encoding the competition in this task. The same procedure was used for the parametric modulators. First,  $Q(t-1)$  and  $PE(t)$  was normalized using the Fisher transformation, and then entered as modulators of the outcomes categorical regressor. Orthogonalization procedure has been disabled to give equal "weight" to the parametric modulators and let them compete to explain the variance. This GLM included on regressors of interest. This regressor denoted the outcome stage and was modeled using a boxcar function with the duration 2s. It was parametrically modulated by the  $PE(t)$  and  $Q(t-1)$ . Two others regressors of non interest were added to take into account the signal of the others stage in the task. The first one denoted the choice stage and was modeled using a boxcar function with the duration of the choice. It was parametrically modulated by the difficulty of the choice and the reaction time for the choice. The second regressors of non interest denoted the confidence rating. It was modeled using a boxcar function with a duration of the rating. Finally, another regressors of non interest was added at the end of the GLM to denote the miss choices.

All GLM models included a high-pass filter to remove low-frequency artifacts from the data (cut-off = 128 s) as well as a run-specific intercept and 6 motion parameters estimated from the realignment step, in order to covary out potential movement-related artifacts in the BOLD signal. Temporal autocorrelation was modeled using an AR(1) process. Regressors of interest were convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF) using a boxcar lasting the duration of the visual stimulus associated with each regressor.

### **ROIs definition**

We decided to study the relationship between the SERT level and the BOLD signal related to both the expected value  $Q(t)$  and the prediction error  $PE(t)$ . As we were particularly interested in the NAcc, we defined two ROIs using an anatomical definition of the ventral striatum based on MNI space from the Automated Anatomical Labeling atlas (Rolls et al., 2020). The search volume was defined by a ROI of the left NAcc and another of the right NAcc. We also used the DRN definition from the same atlas to extract the SERT level from the DRN. Before any extraction, ROIs were resampled in SPM12 to match the size of the voxels and images of the MRI and PET acquisitions (already coregistered together). Extraction of the BOLD signal was conducted on the single level subject estimated signal within the ROIs defined (cf. ROIs definition) and using MarsBaR toolbox for MATLAB (Brett, Anton, Valabregue, & Poline, 2002).

### **Behavioral scales**

At the end of the experience, participants completed a series of questionnaires aimed at assessing different aspects of personality. To assess anxious temperament, they completed the Spielberger trait and state anxiety scale (Y-T and Y-S version) (Kvaal et al., 2005). A distinction is made between the trait (YT), which is a general temperament, and the state (YS), which is more variable over time and corresponds to the person's current temperament. To measure depressive temperament, participants completed the BECK scale (Beck et al., 1960). Participants also completed the BIS-BAS questionnaire (Carver & White, 2005), which assesses two general motivational systems underlying behavior: the behavioral inhibition scale (BIS) and the behavioral approach system (BAS). Finally, a scale to assess the self-assertiveness and social orientation

of individuals was also completed. Social assertiveness was assessed using the assertiveness questionnaire (Rathus, 1973) and social orientation was assessed using the social dominance orientation scale (Pratto et al., 1994). All demographic data are summarized in the supplementary data (**table S5**).

### **Behavioral analysis**

All statistical analyses were performed using SPSS v21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal distribution was assessed with a Shapiro-Wilk test and histograms plots. If data distribution was not normal, we performed a Friedman test, otherwise a repeated measure ANOVA was conducted. Then, we ensured that homoscedasticity of variances was respected using a Mauchly test. If not, we applied a Greenhouse-Geisser correction to our ANOVA. For multiple comparisons, a *post-hoc* (with Bonferroni correction) comparison was conducted according to the previous test used.

Concerning the correlations analysis, a Shapiro-Wilk test and histograms plots were used to assess the normal distribution. If data were normal, we performed a Pearson correlation, otherwise, Spearman correlation was conducted to investigate the correlation between the SERT level from the DRN and the NAcc bold signal related to the chosen value and prediction error.

For the multiple linear regression explaining the confidence rating, we included several explanatory variables: the trial number, the chosen opponent, the reaction time of the rating, the BP<sub>ND</sub> of the DRN, the block number and the task condition. The trial was coded as the trial number when the confidence rating is completed during the task (approximated with a continuous variable), the reward probability categories are coded as 3 = superior or worst, 2 = intermediate or middle and 1 = inferior opponent or best (nominal variable), Reaction Time is the time spent for the rating ( $6.17 \pm 3.29$ s, continuous variable), the BP<sub>ND</sub> is the average level of SERT within the DRN for each participant (continuous variable), the block number was coded as 1 for the first block of social competition and the block of nonsocial learning and 2 for the second block of social competition (nominal variable), and finally the task condition was coded as 1 for the social competition task and 2 for the nonsocial task (nominal variable).

### 3. Results

#### Behavior results

For the behavioral analysis, we excluded trials when a participant did not make a choice at the time of selection of the opponent or of the slot machine. These trials represent less than 5% of all trials and the results were similar even if we include them into the analyses. Those trials were considered as missed choices.

In order to investigate the frequency of the choices made by the participants during the tasks a two-way Repeated Measure ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction including Reward Probability and tasks modalities as factors of interest was conducted. Results revealed a significant main effect of Reward Probability ( $F_{(2,58)} = 42.81$ ;  $p < 0.001$ ). It also revealed an interaction effect between the choice frequency and the condition ( $F_{(2,58)} = 8.89$ ;  $p < 0.001$ ) (Figure 1.A.2). The *post-hoc* analysis conducted on the social learning task revealed that participants selected more the inferior opponent ( $M = 0.40$ ,  $SEM = 0.02$ ) compared to the intermediate ( $M = 0.30$ ,  $SEM = 0.01$ ;  $t_{(29)} = 3.74$ ,  $p = 0.004$ ) and the superior opponent ( $M = 0.29$ ,  $SEM = 0.02$ ;  $t_{(29)} = 3.33$ ,  $p = 0.04$ ). The choice frequency did not significantly differ between the intermediate and superior opponent. *Post hoc* tests conducted on the non-social learning task revealed that participants selected more the best slot machine ( $M = 0.48$ ,  $SEM = 0.08$ ) compared to the intermediate one ( $M = 0.33$ ,  $SEM = 0.06$ ;  $t_{(29)} = 4.68$ ,  $p < 0.000$ ) and the worst slot machine ( $M = 0.18$ ,  $SEM = 0.03$ ;  $t_{(29)} = 8.82$ ,  $p < 0.001$ ) (Figure 1.B.2). Finally, participants tend to select significantly more the middle slot machine than the worst one ( $t_{(29)} = 5.18$ ,  $p < 0.001$ ) (**Figure 2A**).

We next modeled behavioral data using a reinforcement Q-learning algorithm (see supplementary results). We compared 6 variants of the reinforcement learning scheme for the social competition task and 2 variants for the non-social learning task (see section: Computational modeling: estimation and comparison procedures for details of the models). Model comparison for the social competitive choice indicates that the model with one learning rate and no updating according to performance was the most likely. The same procedure was conducted for the non social task. Model comparison indicates that the model with one learning rate was also the most likely.

#### Dorsal Raphe Nucleus is linked to the social alpha rate but not to the non-social

Dorsal Raphe Nucleus is the region with the highest concentration of serotonergic neurons (Ishimura et al. 1988). These neurons release 5-HT throughout the brain to trigger a wide range of signaling pathways via at least 14 receptors in mammals (Green, 2006; Hayes & Greenshaw, 2011; K. P. Lesch & Waider, 2012). This key region is a good candidate for being at the origin of 5-HT regulation of social learning. In order to investigate its role in this learning process, we extracted the Binding Potential ( $BP_{ND}$ ) from the DRN using its anatomical definition as defined by the Automated anatomical labelling atlas n°3 (Rolls et al., 2020).

We observed a negative correlation between  $BP_{ND}$  in the DRN and learning rates of social ranks ( $r = -0.366$ ,  $p = 0.046$ , two-tailed Spearman correlation) (**Figure 2.B**). There was no



correlation between  $BP_{ND}$  in the DRN and learning rates in the non-social learning task ( $p=0.315$ ). Additionally, we performed Spearman correlation between the learning rate and the inverse temperature (beta parameter) for both social and non-social task. Results revealed a negative correlation between the learning rate and the inverse temperature for both the social ( $r=-0.382$ ,  $p=0.037$ ) and non-social tasks ( $r=-0.758$ ,  $p<0.000$ ).

We then estimated the whole brain SERT distribution using the  $BP_{ND}$ , and illustrated the resulting statistical map for the average  $BP_{ND}$  (**Figure 2.C**). Next, we divided our sample using a median split procedure according to the level of SERT availability in the DRN. We thus formed two groups of 15 individuals, a Low  $BP_{ND}$  DRN group ( $M=1.096$   $SEM=0.068$ ) and a High  $BP_{ND}$  DRN group ( $M=2.52$ ,  $SEM=0.076$ ). The results of the median split revealed a significant difference between our two groups ( $p<0.001$  Wilcoxon signed ranks test) (**Figure 2.D bar graph**). Next, we computed a competitive index reflecting competitive choices and we compared this competitive index as the tasks progress between our two groups obtained with the median split procedure. This competitive was based on the opponents presented on the screen: for each trial, a competitive value of 1 was assigned to the strongest opponent (based on the predefined strength) and of 0 for the weakest opponent. Then, the overall proportion of competitive choices was computed by summing the competitive value in each trial divided by the number of trials played by participants. A value close to 1 represents a highly competitive index, whereas a value close to 0 reflects a non-competitive index. The results of a repeated measure ANOVA revealed that individuals with lower  $BP_{ND}$  in the DRN and interaction between the competitive choice and the group ( $F_{(1,5)}=2.32$ ,  $p=0.046$ ). *Post hoc* test conducted on the last bin revealed that the high  $BP_{ND}$  group made less competitive choice in the last bin of the task ( $M=0.34$ ,  $SEM=0.059$ ) compared to the low  $BP_{ND}$  group ( $M=0.34$ ,  $SEM=0.056$ ) ( $t_{(28)}=0.031$ ) (**Figure 2.D**).

### **fMRI analysis revealed the positive encoding of value computed after feedback reception**

We first searched for the brain regions encoding the expected value at the time of the outcome. To do so, we used GLM1 and performed a one sample t-test at the group level on parametric regression with  $Q(t)$  computed at the subject level. This analysis revealed a parametric activity in the bilateral ventral striatum ( $x,y,z$ : 14 14 -8, and -10 18 -9 for the right and left respectively), the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -4 57 -4) the posterior cingulate cortex ( $x,y,z$ : 6 -46 48) and the posterior middle cingulate cortex ( $x,y,z$ : -15 -46 38). Activation reported at a whole brain  $p<0.05$ , FWE cluster corrected threshold, with an initial forming threshold of  $p<0.001$  (**Figure 3.A**, table S1).

Similar analysis conducted for the nonsocial task using the GLM4 revealed a significant parametrical activity within the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -6 50 -10). Activation was reported at a whole brain  $p<0.05$ , FWE cluster corrected threshold, with an initial forming threshold of  $p<0.001$ ). They also revealed a significant activity in the right caudate nucleus ( $x,y,z$ : -12 9 -2) Activation are reported at  $p<0.05$ , FWE cluster corrected threshold using a small volume correction (**Figure 7.A**, table S4,  $Q(t)$  section).

### **Parametric activity related to both the prediction error and the chosen value of the opponent**

We then investigated whether the brain regions varying parametrically with  $Q(t)$  were mainly due to a correlation with  $Q(t-1)$ , with  $PE(t)$ , or with both. Using GLM2, we thus performed two other one-sample t-test at the group level, one for  $Q(t-1)$  and one for  $PE(t)$ . This one sample t-test conducted on  $Q(t-1)$  revealed a significant activity in the bilateral ventral striatum ( $x,y,z$ : -16 14 -6 and  $x,y,z$ : 16 14 -2) and the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -4 52 -3) (**Figure 3.C**, table S2). Concerning the one sample t-test conducted for  $PE(t)$ , it revealed a significant activity in the bilateral striatum ( $x,y,z$ : -9 14 2 and  $x,y,z$ : 10 18 8), the bilateral superior frontal gyrus ( $x,y,z$ : -21 21 54 and  $x,y,z$ : 27 18 51), the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : 4 62 3), the bilateral angular gyrus ( $x,y,z$ : -44 -66 45 and  $x,y,z$ : 40 -60 28) and the posterior middle cingulate cortex (-3 -39 33) (**Figure 3.B**, table S2).

Similarly, we also investigated brain regions parametrically varying with the  $PE(t)$  and  $Q(t-1)$  in the nonsocial task, using the GLM5. Results revealed a significant response in the right ventral striatum ( $x,y,z$ : 12 22 -4), the left medial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -18 28 -16), the superior frontal gyrus ( $x,y,z$ : 9 66 0), the medial posterior cingulate gyrus ( $x,y,z$ : -8 -33 39) related to the  $PE(t)$  (**Figure 7.B**, table S4  $PE(t)$  section). Concerning the one sample t-test conducted for  $Q(t-1)$  in the nonsocial task, it revealed a significant activity in the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -4 52 -3) (**Figure 7.C**, table S4  $Q(t-1)$  section).

#### **SERT DRN level correlates with BOLD signal in the NAC related to the $Q(t-1)$**

We then extracted bold signal from the NAcc from the subject contrast  $Q(t-1)$  and  $PE(t)$  estimated with GLM2 as well as the Non-Displaceable Binding Potential from the DRN predefined anatomical ROI. The results revealed that BOLD signal correlating with  $Q(t-1)$  was significantly different from zero for both the left NAcc ( $M = 0.42$ ,  $SEM = 0.09$ ;  $t_{(29)} = 4.41$ ,  $p < 0.000$ ) and the right NAcc ( $M = 0.56$ ,  $SEM = 0.10$ ;  $t_{(29)} = 5.91$ ,  $p < 0.000$ ) (**Figure 4.A**). A significant correlation with  $PE(t)$  was also observed in both the left NAcc ( $M = 0.62$ ,  $SEM = 0.10$ ;  $t_{(29)} = 6.13$ ,  $p < 0.000$ ) and the right NAcc ( $M = 0.75$ ,  $SEM = 0.12$ ;  $t_{(29)} = 6.17$ ,  $p < 0.000$ ) (**Figure 4.A**).

In the non-social task, we found that the BOLD signal correlating with  $PE(t)$  was different from zero for both the left and the right NAcc ( $M = 0.19$ ,  $SEM = 0.05$ ;  $t_{(29)} = 3.16$ ,  $p = 0.004$  and  $M = 0.20$ ,  $SEM = 0.06$ ;  $t_{(29)} = 3.68$ ,  $p < 0.001$  for  $PE(t)$  respectively in the Left and right NAcc). No such correlation was observed with  $Q(t-1)$  for the nonsocial task ( $M = 0.26$ ,  $SEM = 0.17$ ;  $t_{(29)} = 1.46$ ,  $p = 0.15$  and  $M = 0.20$ ,  $SEM = 0.14$ ;  $t_{(29)} = 1.17$ ,  $p = 0.252$  for the  $Q(t-1)$  in the Left and right NAcc respectively).

Then we performed correlation between the  $BP_{ND}$  in DRN and the BOLD signal extracted in the NAcc. A significant correlation between the BOLD signal relative to  $Q(t-1)$  and  $BP_{ND}$  was observed in the DRN for the left NAcc ( $r = -0,383$ ,  $p = 0.037$ ) and the right NAcc ( $r = -0,392$ ,  $p = 0.032$ ) (**Figure 4.B**). No correlation was observed in the non-social task in the left NAcc ( $p = 0.547$ ) nor for the right NAcc ( $p = 0.50$ ).

#### **SERT level in the NAcc correlates with BOLD signal related to $Q(t-1)$**

We also investigated correlation between NAcc SERT level and BOLD response in the social learning task. As before, we extracted the Binding Potential (Non-Displaceable) in the NAcc, using



the predefined ROI from the AAL3 atlas, and we correlated these values to the BOLD signal related to both  $Q(t-1)$  and  $PE(t)$ . A significant negative correlation in the left and the right nucleus accumbens was observed between the local  $BP_{ND}$  and the BOLD signal related to  $Q(t-1)$  ( $r = -0.368$ ,  $p = 0.045$  and  $r = -0.401$  and  $p = 0.028$  for the left and right NAcc respectively). No significant correlation was observed between the local  $BP_{ND}$  and the BOLD signal related to  $PE(t)$  ( $p = 0.118$  and  $p = 0.098$  for the left and right NAcc respectively) (**Figure 4.C**).

Correlation performed in the nonsocial task revealed no significant correlation between the BOLD signal and the SERT availability in the right NAcc ( $p = 0.61$ ) or in the left NAcc ( $p = 0.085$ ).

### **fMRI activity related to victories and defeats in the social task**

Because a previous study reported relative deactivation of the ventral striatum for social defeats compared to victories (Ligneul et al., 2016), we investigated we could also observe such effect. As predicted, ROI analyses conducted in the NAcc revealed a significant activity in the comparison [Victory>Defeat] ( $p < 0.001$  for both the left and right NAcc). Moreover, when directly comparing social victories and defeats directly, a significant BOLD response was observed in the right caudate ( $x,y,z$ : 15 16 8), the left putamen (-18 12 -6) the bilateral middle temporal gyrus ( $x,y,z$ : 58 -58 3 and -56 -56 2 for the right and left respectively). Activation are reported at  $p < 0.05$ , FWE cluster corrected threshold using a small volume correction (**Figure 5, middle and graphs, table S3**).

### **SERT levels of the NAcc correlate with BOLD signal related to social defeats**

Next, we extracted the BOLD signal related to the victories and social defeats separately and investigated potential correlation between this BOLD signal and SERT availability in the nucleus accumbens. The results revealed a significant positive correlation between the BOLD signal related to social defeats and SERT level in the left NAcc (Spearman correlation,  $p = 0.004$ ,  $r = 0.511$ ). A positive correlation between the BOLD signal related to social defeats and the SERT level was also observed in the right NAcc ( $p = 0.007$ ,  $r = 0.485$ ) (**Figure 5, left and right correlations**). No significant correlation was found between the SERT availability and the BOLD signal related to victories alone ( $p = 0.57$  and  $p = 0.98$  for the left and right NAcc respectively). We also investigated the differential correlation between  $BP_{ND}$  DRN in the contrast [Victories > Defeats]. The results revealed a significant positive correlation between the BOLD signal of the contrast [Victories > Defeats] and SERT availability in the right NAcc ( $p = 0.024$ ,  $r = 0.410$ ), and a tendency for the left NAcc ( $p = 0.072$ ,  $r = 0.333$ ).

### **Dorsal Raphe Nucleus predicts the confidence rating during social and non-social learning**

A multiple linear regression was computed to predict the confidence for each three Reward probabilities during the tasks. The explanatory variables were the trial number of the confidence rating (Trial), the condition (social or non-social learning), the reward probability categories for the opponent or slot machine types, the reaction time of the confidence rating and the  $BP_{ND}$  of the DRN and the block of social competition. A significant effect was found ( $F_{(4,2006)} = 64.03$ ;  $p < 0,001$ ; Durbin-Watson = 1,48), with an  $R^2$  of 0,161. The trial number of the confidence rating, the reward probability categories, the reaction time and the  $BP_{ND}$  of the DRN were all significant predictors

of the level of confidence (Figure 6.B, table S5). Participant's predicted confidence rating is equal to:

$$\begin{aligned} [\text{Confidence rating}] = & \varepsilon + \beta_1 * \text{Trial} + \beta_2 * \text{Reward Probability} + \beta_3 * \text{RT} + \beta_4 * \text{BP}_{\text{ND}} + \beta_5 * \text{block} \\ & + \beta_6 * \text{condition} \end{aligned}$$

Eq.6

Where  $\varepsilon$  represents the constant ( $\varepsilon = 49.5 \pm 3.08$ ), and  $\beta$  are the estimated parameters of the variables explaining the confidence rating. The results show that longer reaction times ( $\beta_3 = 0.71 \pm 0.12$ ,  $p < 0.001$ ) as well as larger binding potential in the DRN lead to a higher confidence ( $\beta_4 = 3.79 \pm 0.99$ ,  $p < 0.001$ ). Subjects also tend to be more and more confident over the duration of task ( $\beta_1 = 0.22 \pm 0.02$ ,  $p < 0.001$ ) but as expected this confidence decreased as the reward probabilities of the opponent or the machine slot decrease ( $\beta_2 = -6.55 \pm 0.54$ ,  $p < 0.001$ ). The block number and the task condition did not explain the confidence rating ( $p = 0.75$  and  $p = 0.40$  for the block and task condition respectively). We also plotted confidence rating and winning probabilities to illustrate time variation in confidence rating (for social and non-social) (Figure 6.C for social task on the left side and for nonsocial task on the right side).

Similar regression was performed to explain the confidence rating for the social and nonsocial task. They revealed similar results as if we group them together except that the reaction time did not significantly predict the confidence rating for the nonsocial task ( $p = 0.066$ ).

#### **Score of the reward responsiveness scale correlates the SERT availability of the DRN**

The SERT availability of the DRN and the score of the personality scale revealed a positive correlation only with the reward responsiveness subscale of the BIS/BAS personality questionnaire ( $p = 0.019$ ,  $r = 0.427$ ). Higher SERT availability in the DRN with higher reward responsiveness score. No other relationship was observed with the other personality scales (Figure 8). No correlation between SERT availability and other subscales of the BIS/BAS was observed.

## 4. Discussion

We investigated the link between serotonergic activity, reflected by the level of SERT binding potential non-displaceable ( $BP_{ND}$ ) measured using the [ $^{11}C$ ]DASB, and learning social ranks during a competitive social interaction task. Higher level of SERT in both the DRN was linked to higher learning rate during social competition. When learning social ranks, activity in the ventral striatum and mPFC correlated with the PE and the expected value representing the total social victories over all successive steps. Importantly, only the expected value ventral striatal response negatively correlated with the level of SERT availability in the DRN. This result indicates a direct relationship between 5-HT and the modulation of brain-related value signal updating expected value in a social context.

Furthermore, individuals with lower SERT binding potential within the DRN, who presumably have higher extracellular serotonin level, showed higher level of competitive behavior as the task progressed. These individuals also showed higher relative deactivation in the ventral striatum in response to social defeats, suggesting a link between extracellular serotonin levels and the ability to cope with social competition in relation to the neural response to repeated social defeats. In addition, SERT binding potential within the DRN partially explains the choice confidence. These results establish a link between SERT availability, learning social ranks and the neurocomputational mechanisms engaged in integration of long-term social rewards.

DRN 5-HT neurons may exert strong effects on a wide variety of behaviors, including social behavior (Kiser et al., 2012; Li et al., 2016; Tse & Bond, 2002b; Watson et al., 2009), uncertainty (K. Miyazaki et al., 2018), punishment/rewards (Boureau & Dayan, 2011a; Lottem et al., 2018; Matias et al., 2017), inhibition of action (Boureau & Dayan, 2011a), patience (McDannald, 2015; K. Miyazaki et al., 2012, 2018; K. W. Miyazaki et al., 2014) and learning (Ligaya et al., 2018). Although apparently diverse, these functions speak to different aspects of our current findings. Below, we discuss interactions between these interpretations of 5HT functions.

### **Serotonin, social vs non-social rewards and unexpected uncertainty**

First, although 5-HT is involved in both non-social and social punishments/rewards (Li et al., 2016; Palminteri et al., 2012), the relationship observed between SERT in the DRN or striatum and BOLD expected value-related striatal activity was only observed in the social interaction condition. Similar brain network encoded expected value in the social and non-social domain (figure 3 and 7), but no SERT-BOLD relationship was observed in the non-social task. These results do not necessarily indicate a specific action of the serotonergic system in the context of social learning as compare to non-social learning. Indeed, one possible reason explaining our findings is that when decisions are made in a social context, the degree of uncertainty about the possible outcomes increases dramatically because the behavior of other individuals' members can be much more difficult to predict than the outcome of a slot machine with fixed payoff probability. A number of theoretical accounts have proposed that unexpected uncertainty (variability reflecting real changes in the environment) could be encoded by 5-HT, as well as other modulators (Soltani & Izquierdo, 2019; Yu & Dayan, 2005). Thus, differences in unexpected

uncertainty between the social competition and non-social condition may explain that individuals need to better track the value of the opponent to update accurately this value for next trials. Confirming this difference between the social and non-social differences, direct assessment of both modeled choice entropy and of the temperature parameter (beta) were significantly different between conditions ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$  Wilcoxon signed ranks test; for the choice entropy and the beta parameter respectively). This reflects higher exploratory choice behavior in the social as compare to the non-social condition. Social decisions may also require more long-term computations of expected value, in line with a recent optogenetic results revealing that serotonin helps learning for long-term association only, but not for short-term associations (Ligaya et al., 2018). It is unlikely that 5-HT differentially modulates expected uncertainty in the social and non-social conditions because this quantity was equalized by design (the expected uncertainty is defined as the variance over  $n$  possible outcomes for stimulus/action that can result with different amounts and different probabilities, i.e. probability of the 3 conditions to win in the social and non-social conditions were equal) (Soltani & Izquierdo, 2019).

### **Relationship between SERT level and ventral striatal encoding of expected social victories**

The expected value signal encoded in the ventral striatum modulated by SERT availability can be interpreted as the cumulative prediction error reflecting the history of the choices. This value of the selected option is updated based on the previous value  $Q(t-1)$  and the current prediction error  $PE(t)$ . Such encoding of expected value is biologically relevant since such signal conveys information about the previous expected value of the options in order to update it for future choices. Electrophysiological recordings indicate that neurons in the NAcc encode such expected value (Gmaz et al., 2018; Kim et al., 2009; Lau & Glimcher, 2008; Strait et al., 2015).

Our findings indicate that local ventral striatal computations of expected value are modulated by extracellular levels of serotonin, both locally in the ventral striatum and from the DRN (figure 4). This correlation between DRN 5-HT and BOLD-related ventral striatal activity is particularly interesting because it relates to computational theories of serotonin (Daw et al., 2002; Luo et al., 2016), proposing that tonic serotonergic signal reports the long-run average reward rate as an average RL algorithm (Boureau & Dayan, 2011a; Daw et al., 2002) or proposing that serotonin indicates how beneficial the current environment means to the animal (Liu et al., 2014; Luo et al., 2016; Zhong et al., 2017). In average reward RL algorithms, actions chosen to optimize the expected value optimize the long-term average reward received per timestep, instead of the cumulative reward received over a finite time window. More recently, the concept of beneficialness has been developed based on optogenetics and electrophysiological recordings from the DRN of freely behaving animals, indicating that the firing rate of DRN serotonin neurons, increasing until experienced outcomes is relative to the overall amount of reward earned during the previous trials (Z. Liu et al., 2014; Zhong et al., 2017). The cumulated prediction error, corresponding to a proxy of the expected value, reflects how much a particular option has been rewarded, and could relate to accumulated evidence of how beneficial an option is, based on previous experience and expected value. Thus, the link between serotonin transporter availability level and striatal activity related to expected value establish for the first time in humans a

relationship between a computational role of serotonin (how beneficial the current environment means to the animal) and local computations of expected value signal in the striatum.

### **Exploration or exploitation behavior?**

When dividing individuals according to SERT levels in the DRN (low and high BP<sub>ND</sub> groups), we observed increasing levels of competition as the task progressed in the low BP<sub>ND</sub> group, who presumably have higher extracellular serotonin (**figure 2.D**). This behavior can be attributed to at least two different reasons. First, recent recording of the serotonin level within the striatum showed that it may act as a protective signal that guards over-reaction to negative outcomes (Moran et al., 2018). This effect could explain that higher competitive behavior observed in the low SERT availability individuals is due to the fact that they are less impacted by social defeats. Thus, these individuals are willing to compete more, whereas high SERT availability individuals tend to be more likely to select the weaker opponent as they are more sensitive to social defeats.

Alternatively, and non-exclusively, low BP<sub>ND</sub> DRN may favor persistence in the default choice, which is to compete to win (goal of the task). This effect may be related to an alternative interpretation of the classical role of serotonin in action inhibition or in waiting behavior (Crockett et al., 2012; Da Silva et al., 2018; Fonseca et al., 2015; Guitart-Masip et al., 2012). Indeed, a recent optogenetic finding suggested that the reason that 5-HT stimulation favors patient waiting is not because it favors behavioral inhibition or passivity but because it favors persistence in a current behavior, even if it is active (Lottem et al., 2018). Here, the current behavior was to try to win the social competitive task, even after having learned the social ranks. Thus, lower BP<sub>ND</sub> DRN, presumably resulting in higher extracellular 5-HT may favor persistence in selecting the strongest opponent even when the alternative option (to play against the intermediate or lowest opponent) is more likely to lead to a social victory. Even though individuals with low BP<sub>ND</sub> DRN learned the hierarchy faster than individuals with higher BP<sub>ND</sub> DRN, they still favor persistence in the competitive choice (i.e. are more willing to challenge the strongest opponent).

In addition, low SERT availability of the DRN was associated with higher learning rate in social context, but high learning rate was associated with low inverse temperature (i.e. more random choices during the social task). Thus, participants with lower SERT level, learned faster the hierarchy, but were less consistent in their choices during the task. This can be viewed as higher level of exploration, perhaps reflecting that they were still more willing to challenge the strongest opponents even after having learned the hierarchy. Having a high learning rate combined with low beta parameter in a stable environment (as is the case here since winning probabilities were stable during the task) is suboptimal to maximize benefits (L. Zhang et al., 2020). This suggests that lower SERT were less optimal in their social behavior.

### **Punishments, social defeats and ventral striatum/SERT level relationships**

At post-synaptic 5-HT site, the ventral striatum reacted positively to competitive victories and negatively to social defeats (**figure 5**). More importantly, a positive correlation between the BOLD signal related to social defeats and SERT availability (low SERT levels presumably reflecting higher extracellular 5-HT level) was observed in the NAcc. Lower SERT availability is associated with higher differences in the victory *versus* defeat BOLD signal, suggesting that SERT availability

modulates striatal activity related to the relative difference between defeats and victories. The fact that the ventral striatum responded in asymmetric fashion to social defeats and victories, and that the relative striatal decrease with defeats was enhanced for lower SERT availability resonates with classical involvement of serotonin in coding punishment, often in asymmetric opposition with dopamine and rewards (Boureau & Dayan, 2011b; Daw et al., 2002; Dayan & Huys, 2008; Eldar et al., 2018; Michely, Eldar, Erdman, et al., 2020; Schultz et al., 1997a). A classical theory is that 5-HT and DA play opponent roles, 5-HT being associated with punishments and DA with rewards. This view is consistent with our findings that higher relative decrease in ventral striatum activity to social defeats was more pronounced for higher extracellular 5-HT levels. PE-related ventral striatal activity has often been associated to phasic DA release, and model-based fMRI was originally used to model DA neuronal responses with RL (Schultz et al., 1997a). However, it should be noted that the 5-HT-DA reward antagonism theory does not fit well with current optogenetics observations that rewards but not aversive stimuli excite DRN 5-HT neurons (Li et al., 2016; Z. Liu et al., 2014; Wittmann et al., 2020; Zhong et al., 2017).

It should be noted that higher learning rates combined with higher competitiveness in low BP individuals could result in enhanced negative neural reaction as reflected by negative striatal response to social defeats (**figure 5**) but in enhanced higher striatal response for positive expectation of making successful future choices to win the social competition (positive correlation with Q-value, **figure 4**). We further tested whether the differential influence of 5-HT on brain responses to social victories and defeats could be related to differential effect of 5-HT on learning rates from defeats and victories. However, this is not the case as modeling learning with different learning rates for victories and defeats prove to be the best fitting model (see methods and results section).

### **Relationship between 5-HT and choice confidence**

Bayesian decision theory proposes that confidence is defined as the belief associated with the proposition that the observer has chosen or intends to choose. More precisely, confidence can be defined as the observer's belief that the chosen action maximizes utility (De Martino et al., 2013). Because organisms can make better decisions if they have at their disposal a representation of the uncertainty and confidence associated with task-relevant variables (Ma & Jazayeri, 2014), we investigated the link between confidence and SERT availability (reflecting extracellular 5-HT). We observed that the confidence rating was modulated by SERT availability, both in the social and non-social learning tasks. High SERT availability individuals were overconfident in their winning probability, especially concerning the worst option. This result reveals an effect of the serotonergic system on a personal trait. This modulation of the confidence rating could be accounted by the fact that high SERT availability individuals selected less the strongest opponent and therefore had a worst idea of the strongest opponent strength.

Individuals with high SERT availability were also more confident in their choices (regardless of domain social or non-social) (**figure 6B and 6C**) and exhibited higher reward seeking traits (as assessed from BAS, figure 8). Thus, high SERT individuals who are more attracted to win in general may seek to select more the inferior opponent (or the best rewarding slot machines), consistent with the fact that they show lower competitive index (**figure 2D**). These findings



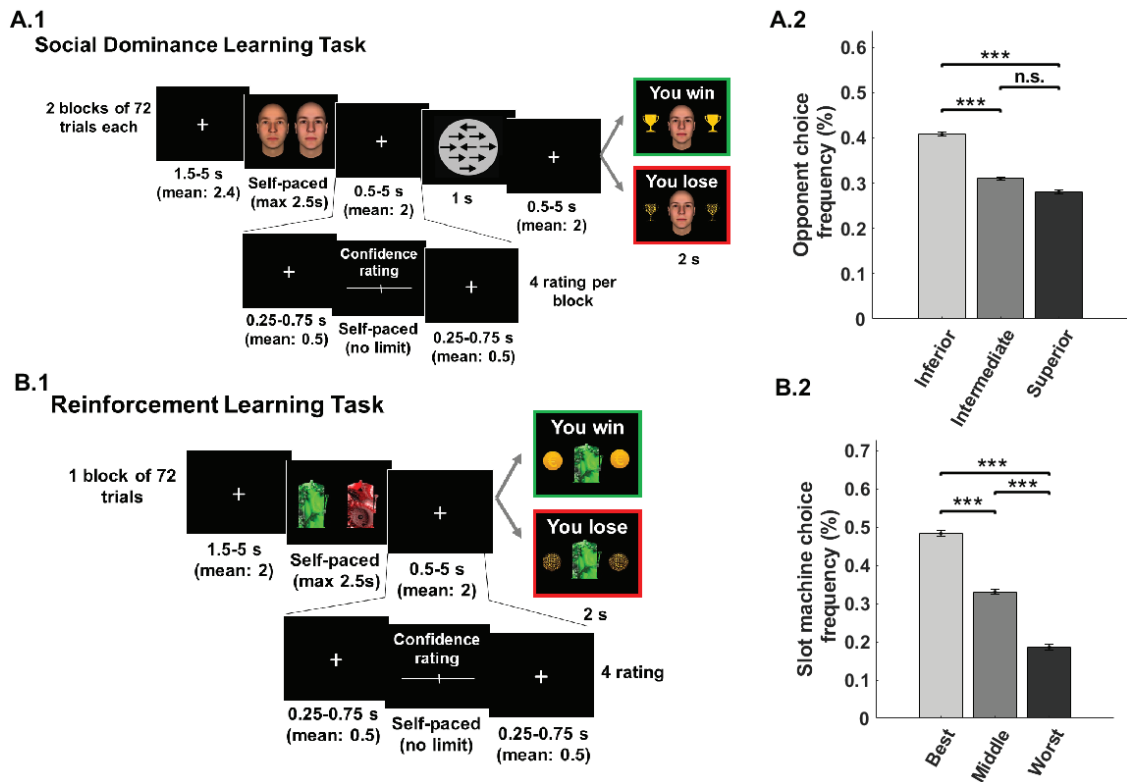
indicate that lower 5-HT levels in high SERT individuals could facilitate confidence responses according to existing predispositions. These neurobehavioral findings could also explain why trait anxiety, presumably modulated by 5-HT, leads to differences in competitive confidence under stress (Goette et al., 2015).

### **Time-scale of the relationship between ventral striatum activity and BP DRN**

The ventral striatum encoded both expected value of the chosen opponent and PE at the time of the outcome. Yet, only expected value related ventral striatum activity (but not PE) correlated with SERT availability (both locally and from the DRN), consistent with the time-scales of both the PET measurement (i.e. one BP value/per subject for a given brain region) and of the expected value reflecting incorporation of future social victories over long periods. The 5-HT neuromodulatory system is known to participate to a variety of cognitive processes at different time scales, including the slow time-scale as motivation, mood and learning (Cools et al., 2011; Dayan, 2012; Eldar et al., 2018; Michely, Eldar, Martin, et al., 2020). Recent findings also reveal sub-second serotonin fluctuations which may be opponent to dopamine (Bang et al., 2020), showing positive transients to negative reward PE and negative transients to positive reward PE (Kishida et al., 2016; Moran et al., 2018). In humans, techniques such as PET or pharmacological approaches are on the timescale of minutes and cannot resolve the sub-second computations believed to be supported by fast neuromodulation (Dayan, 2012). These different approaches are complementary as neuromodulators such as 5-HT can signal over more than one timescale, with partially separable tonic and phasic activity, and different receptor types may be sensitive to the different timescales.

Finally, it should be noted that the SERT availability measured using the  $BP_{ND}$  of the [ $^{11}C$ ]DASB is proportional to the SERT density and affinity, which both contribute to serotonin clearance. We have assumed that low SERT availability result in less clearance of synaptic serotonin compare to high SERT availability. However, we cannot exclude alternative hypotheses, such as greater density of neurons expressing SERT or more SERT expressed at dendrites.

To conclude, during learning social dominance relationships through competition, level of SERT availability relates to social learning behavior and to brain reactivity. The level of SERT available in the DRN correlates with the learning rate, and local SERT availability in the NAcc is linked to both expected value and to defeats-related striatal BOLD response. Inter-individual variations in 5-HT levels also affect confidence and competitiveness as low DRN SERT availability individuals are less confident and more competitive than individuals with high SERT availability. Our original multimodal neuroimaging simultaneous PET-fMRI approach reveals new direct relationships between the complex role of serotonin signaling and social learning during competitive interactions.

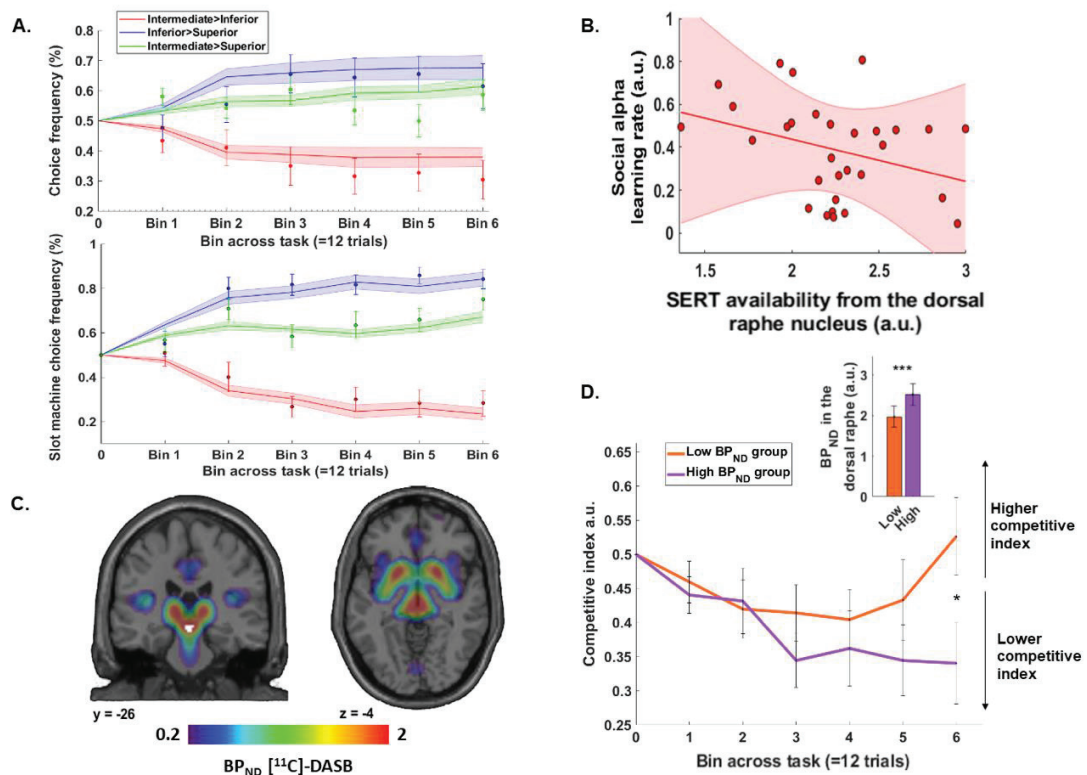


**Figure 1: Social Dominance and Classical reinforcement Learning task and behavioral results.**

**A.1.** Social Dominance Learning paradigm. Participant is competing against 3 opponents, with 3 different winning probabilities (predefined as the following, superior 0,27 – intermediate 0,5 – inferior 0,73). First, the participants were facing two opponents and had to select the one to compete against. Then they compete in a perceptual decision-making task, followed by the outcome of this competition. In some cases, participants were asked, before the outcome, to estimate how confident they are to win against the opponent. There were two independent blocks of competition with two independent groups of opponents including 72 trials each. **A.2.** Opponent choice frequency (%). Participant preferred to select the inferior opponent compared to the intermediate and the superior ones. Shaded areas represented mean and errors bars represent SEM. n.s, not significant. \*\*\*  $p < 0.001$ .

**B.1.** Classical reinforcement Learning paradigm. Participant is selecting one slot machine among 3 slot machines, with 3 different winning probabilities (predefined as the following worst 0,27 – intermediate 0,5 – best 0,73). First, the participants were facing two slot machines and had to select the one they wanted to bet on. Then the outcome of their bet was displayed. In some cases, participants were asked to estimate how confident they are to win after selecting the slot machine and before the outcome. There was one block including 72 trials. **B.2.** Slot machine choice frequency (%). Participant preferred to select the best slot machine compared to the middle and the worst one. Shaded areas represented mean and errors bars represent SEM. n.s, not significant. \*\*\* $p < 0.001$ .

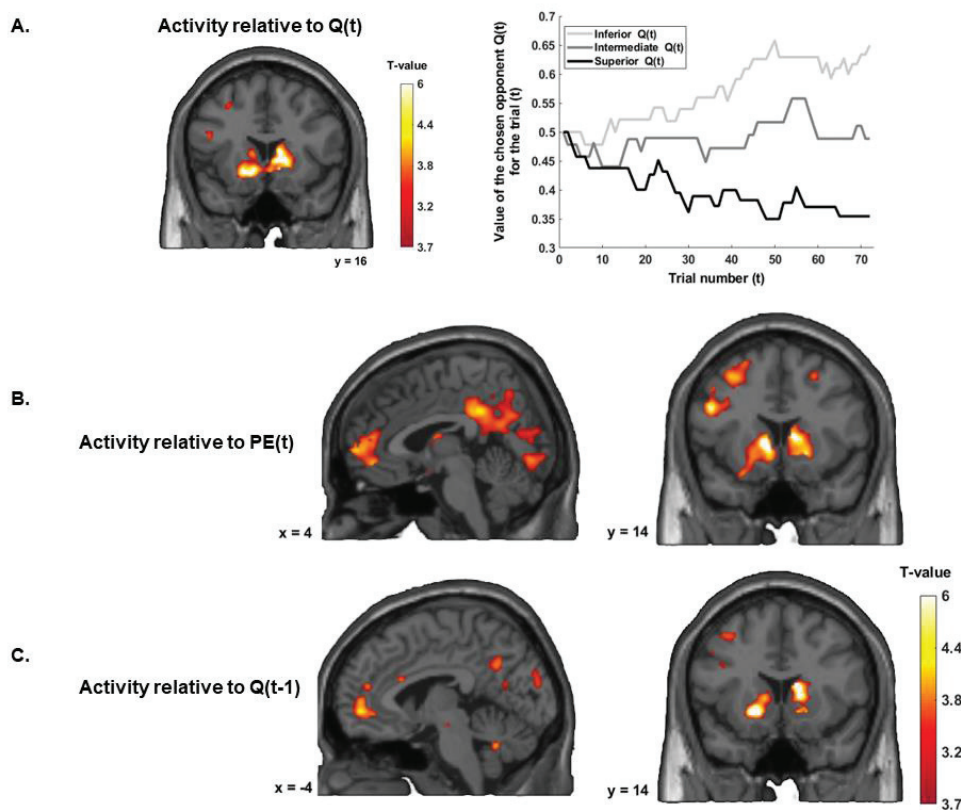




**Figure 2: Binding potential in the dorsal raphe nucleus modulates learning and behavior.**

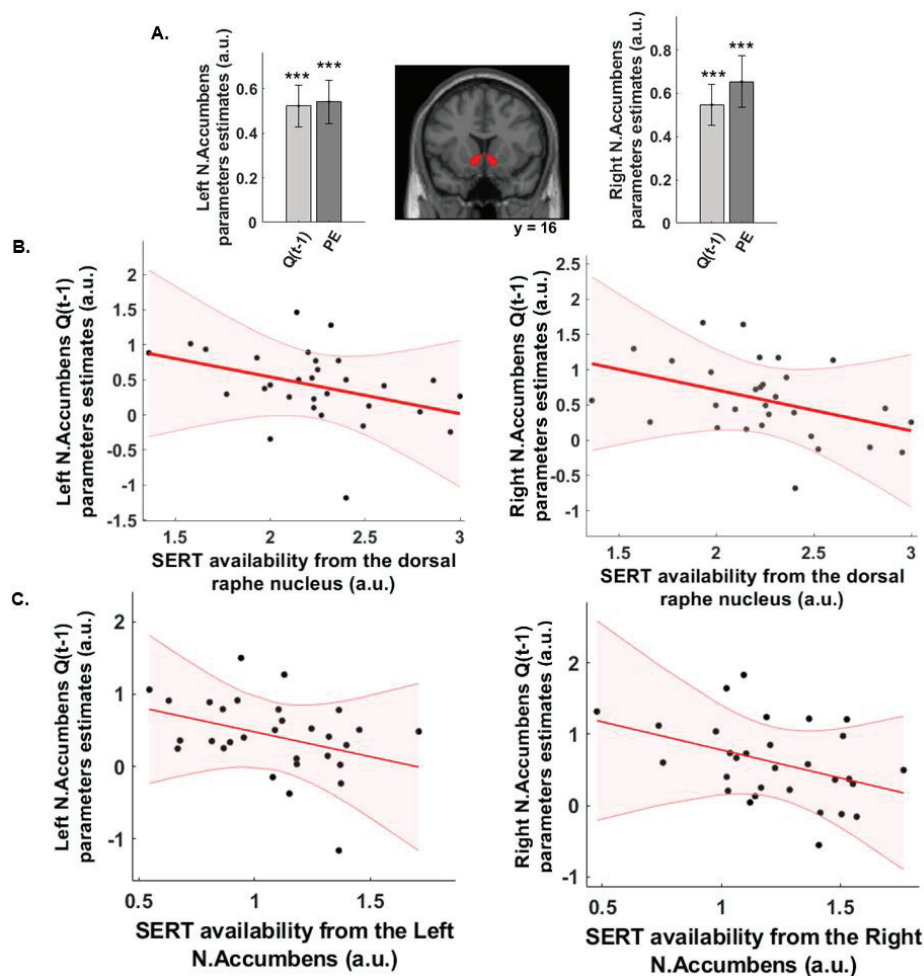
**A.** Participants choice frequency during the social dominance learning (represented with colormap) for the conditions (Intermediate > Inferior in red, Inferior > Superior in blue and Intermediate > Superior in green) and model choice probability estimated by the reinforcement learning algorithm (represented with dots, same color as for the participants choices). Same illustration for the slot machine choice in the bottom part (Intermediate > Best slot in red, Best > Worst slot in blue and Intermediate > Worst slot in green). **B.** Negative correlation between the BP<sub>ND</sub> within the Dorsal Raphe Nucleus and the participants' learning rate in the social task. The higher the BP is in the dorsal raphe nucleus, the slower the participant learned the hierarchy. No significant correlation was observed between BP<sub>ND</sub> and the participants' learning rate within the Dorsal Raphe Nucleus in the non-social learning rate. **C.** Average Binding Potential Non-Displaceable map resulting from the total group, with the ROI corresponding to the Dorsal Raphe Nucleus. On the left side, bar graph shows a median split of the individual based on their SERT BP<sub>ND</sub> from the dorsal raphe nucleus. It reveals a significant difference between the two groups (Low and High), and an illustration of the BP<sub>ND</sub> averaged at the group level. Errors bars represent SEM. n.s, not significant. \*\*\*p < 0.001. **D. Competitive choices in the High and Low DRN Binding Potential (BP) groups.** A competitive index was computed, reflecting competitive choices. Based on the opponents presented on the screen, for each trial, a competitive value of 1 was assigned to the strongest opponent (based on the predefined strength) and 0 for the weakest opponent. Then, the overall proportion of competitive choices was computed by summing the competitive value in each trial divided by the number of trials played by participants. A value close to 1 represents a highly competitive index, whereas a value close to 0 reflects a

non-competitive index. Individuals with lower  $BP_{ND}$  in the DRN tended to increase their competitive choices over the task. Repeated measure ANOVA revealed a significant interaction between bins and the group (Low versus high  $BP_{ND}$  in the DRN) ( $F_{(1,10)}=2.32$ ,  $p = 0.046$ ). Post hoc test conducted on the last bin revealed that the high  $BP_{ND}$  group made less competitive choice in the last bin of the task ( $M=0.34$ ,  $SEM=0.059$ ) compared to the low  $BP_{ND}$  group ( $M=0.34$ ,  $SEM=0.056$ ) ( $t_{(28)}=0.031$ ). The bar graph represents the average  $BP$  in the DRN for the two groups.



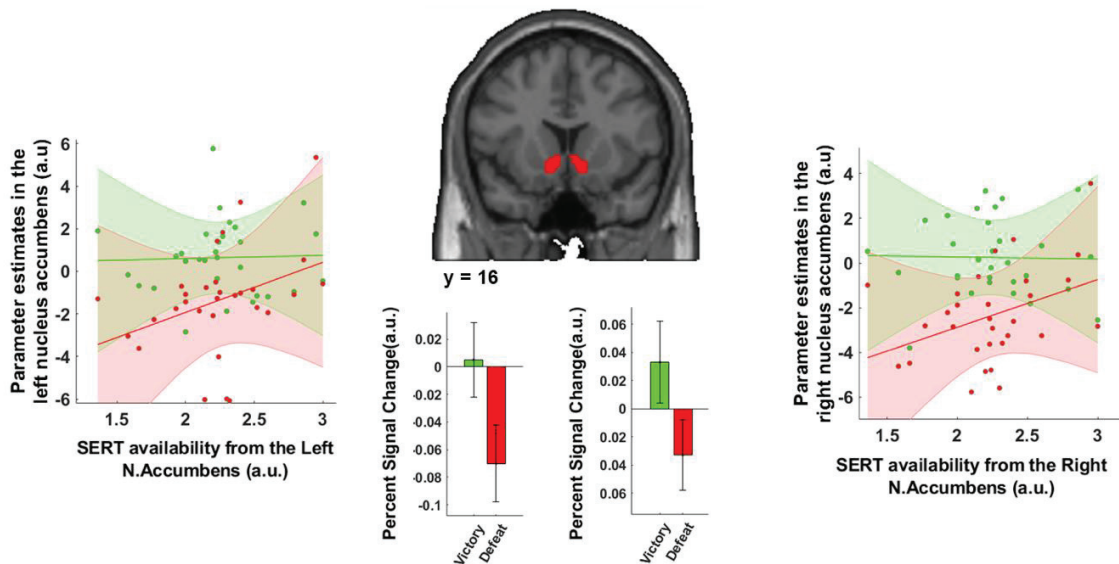
**Figure 3: fMRI parametrical activity during outcome competition. A.** Brain regions that are parametrically activated to the value computed after reception of the feedback  $Q(t)$ . Results from the GLM1 revealed that the bilateral ventral striatum activity significantly correlates with the value of the updated chosen value during outcome ( $x,y,z$ : -14 14 -8 for the peak activity), the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -4 57 -4) and the right dorsolateral prefrontal cortex ( $x,y,z$ : 50 32 18). The graph on the right side represents an example of a participant  $Q(t)$  value computed by the algorithm according to the trial number averaged across the two blocks of competition. **B.** Results revealed a significant parametrical activation for the prediction error  $PE(t)$  in the bilateral ventral striatum ( $x,y,z$ : -9 14 2 and 10 18 8 for the left and right ventral striatum respectively), the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z$ : -4 62 3), the bilateral superior frontal gyrus ( $x,y,z$ : -21 21 54

and 27 18 51 for the left and right side respectively), the posterior middle cingulate gyrus (x,y,z: -3 -39 33). **C.** Results revealed a significant parametrical activation for the value  $Q(t-1)$  in the bilateral ventral striatum (x,y,z: -16 14 -6 and 16 14 -2 for the left and right ventral striatum respectively), the ventromedial prefrontal cortex (x,y,z: -4 52 -3) and the middle temporal gyrus (x,y,z: 57 -58 2). All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected.

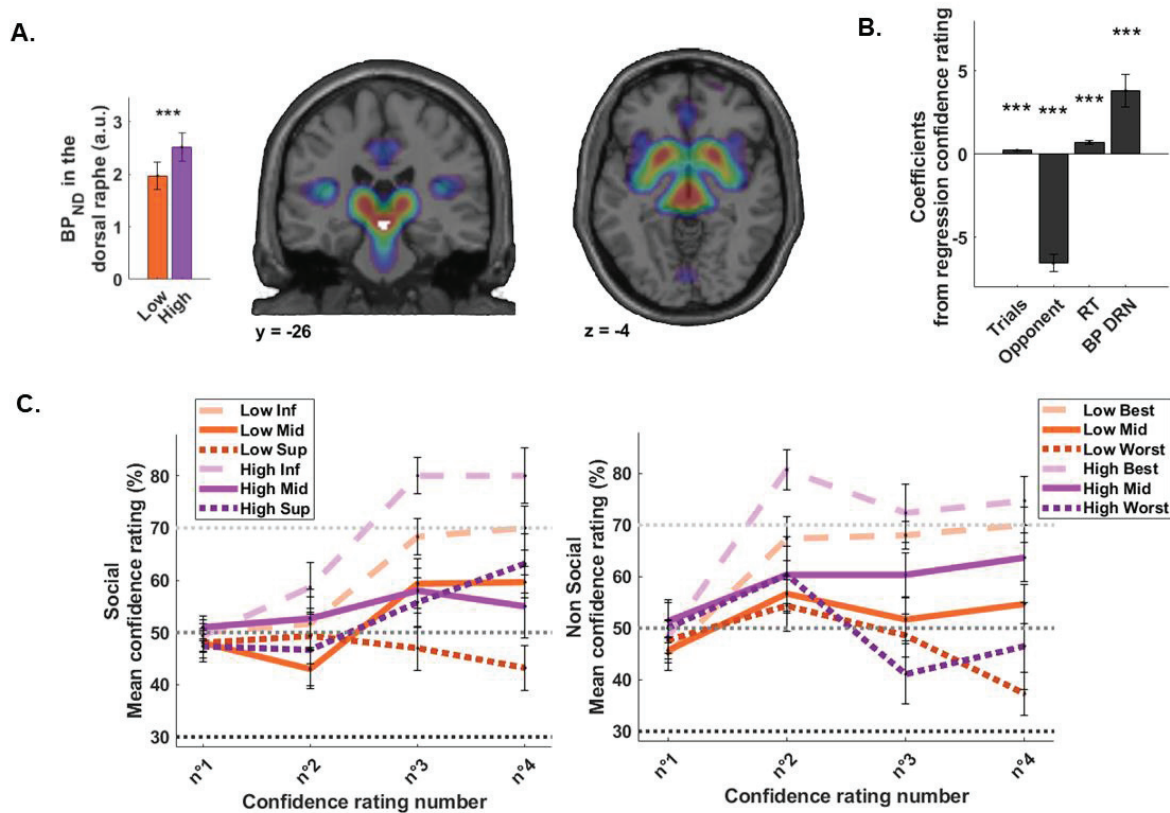


**Figure 4: Nucleus Accumbens BOLD signal related to the chosen value and its link  $BP_{ND}$  of the dorsal raphe nucleus. A.** SERT availability from the dorsal raphe nucleus negatively correlates with the bold signal of the NAcc relatives to the chosen value in the social context. On the top, we plotted average BOLD signal relatives to both  $Q(t-1)$  and  $PE(t)$  at the time of the outcome. **B.** The graphs represent the linear correlation obtained using the Pearson correlation. Left NAcc BOLD signal negatively correlates with the SERT availability of the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.037$ ,  $r = -0.383$ ). Same result is observed in the right NAcc ( $p = 0.032$ ,  $r = -0.392$ ). **C.** Local nucleus accumbens SERT negatively correlates with the local BOLD signal related to the chosen value  $Q(t-1)$  at the outcome stage. Results of the Pearson correlation revealed a

significant negative correlation between the SERT availability from the NAcc and the BOLD signal related to the Q(t-1) for both the left ( $p = 0.045$ ,  $r = -0.368$ ) and the right NAcc ( $p = 0.028$ ,  $r = -0.401$ ).



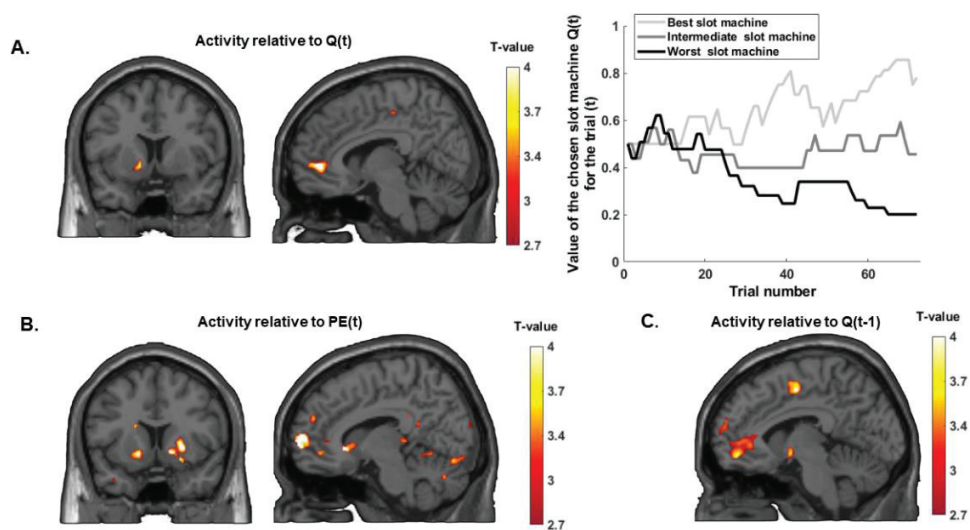
**Figure 5: BOLD of the defeat signal positively correlates with the SERT availability in the nucleus accumbens.** In the middle panel the statistical map related to the contrast [Victory>Defeat] and the BOLD signal extracted in the nucleus accumbens (green represent the victory and red the defeat). The BOLD signal related to the defeat significantly positively correlates with the SERT availability of the left and right NAcc ( $p = 0.004$ ,  $r = 0.511$  and  $p = 0.007$ ,  $r = 0.485$  for the left and right NAcc respectively). The correlation between the contrast [Victory>Defeat] and the SERT availability in the NAcc revealed a positive correlation in the right NAcc ( $p = 0.024$ ,  $r = 0.410$ ) but not in the left NAcc ( $p = 0.104$ ,  $r = 0.303$ ).



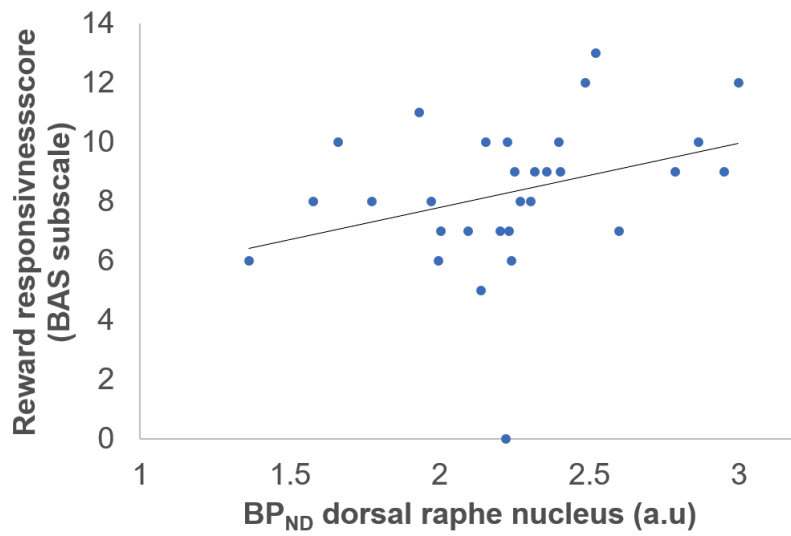
**Figure 6: Dorsal Raphe Nucleus Binding Potential and its link to confidence rating**

**A.** Average Biding Potential Non-Displaceable map resulting in the total group, with the ROI corresponding to the Dorsal Raphe Nucleus. On the left side, bar graph shows a median split of the individual based on their SERT BP<sub>ND</sub> in the dorsal raphe nucleus. **B.** Beta coefficient resulting from the regression analysis of the confidence rating. The confidence rating is explained by the trial number, the opponent, the reaction time to rate and the BP<sub>ND</sub> in the DRN. **C.** Confidence rating according to the two groups coming from the median split for the social task on the left side. Red lines indicated confidence rating of the low BP<sub>ND</sub> group, blue lines indicated confidence rating of the high BP<sub>ND</sub> group. Confidence rating according to the two groups coming from the median split for the nonsocial task on the right side. Errors bars represent SEM. n.s, not significant. \*\*\*p < 0.001.





**Figure 7: Non social fMRI parametrical activity related to expected value (at time t and t-1) and Prediction Error (PE(t)).** **A.** Brain regions that are parametrically activated to the value computed after reception of the feedback  $Q(t)$  for the nonsocial task. Results from the GLM3 revealed that the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z: -6\ 50\ -10$ ). The graph on the right side represents an example of a participant  $Q(t)$  value of the slot machine computed by the algorithm according to the trial number. **B.** Results from the GLM4 revealed a significant parametrical activation for the prediction error  $PE(t)$  in the right ventral striatum ( $x,y,z: 12\ 22\ -4$ ), the left medial prefrontal cortex ( $x,y,z: -18\ 28\ -16$ ), the superior frontal gyrus ( $x,y,z: 9\ 66\ 0$ ), the medial posterior cingulate gyrus ( $x,y,z: -8\ -33\ 39$ ). **C.** Results from the GLM4 revealed a significant parametrical activation for the value  $Q(t-1)$  in the ventromedial prefrontal cortex ( $x,y,z: -4\ 52\ -3$ ). All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected otherwise noted. \* denotes a statistical threshold of  $p < 0.05$  FWE corrected with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.005$  uncorrected. † small volume correction for the region of interest.



**Figure 8:** Positive correlation between the reward responsiveness subscale and the SERT availability in the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.019$ ,  $r = 0.427$ ). Results are consistent if we removed the participant who add a score of 0 at this subscale ( $p = 0.019$ ,  $r = 0.433$ ).

## 5. Supplementary Materials

### Social hierarchy learning task: Reaction times

Concerning the reaction time for the opponent selection, we first z-scored all reaction times and then performed a One-way Repeated measured ANOVA by pooling results from the two blocks of competition. The results revealed a significant differences in the speed of opponent selection ( $F_{(2,52)} = 13.35$ ;  $p = 0.000$ ) (Figures S1B). The *post-hoc* tests revealed that participants were faster in selecting the inferior opponent ( $M = -0.12$ ,  $SEM = 0.03$ ) compared to the intermediate ( $M = 0.13$ ,  $SEM = 0.04$ ;  $t_{(31)} = -4.35$ ,  $p = 0.000$ ) and the superior opponent ( $M = 0.17$ ,  $SEM = 0.06$ ;  $t_{(31)} = -3.95$ ,  $p = 0.000$ ). No significant differences were observed between the reaction times to select the intermediate opponent and the reaction times to select the superior opponent (paired  $t_{(31)} = -1.29$ ,  $p = 0.205$ ).

Concerning reaction time for the perceptual competition, we first z-scored all the reaction times and then performed a one-way Repeated measured ANOVA by pooling results from the two blocks of competition. The results revealed no significant difference in the speed of decision during the competition ( $F_{(2,52)} = 0.12$ ;  $p = 0.94$ ) (Figures S1C).

### Selection of opponents in the social hierarchy learning task: control for block effects

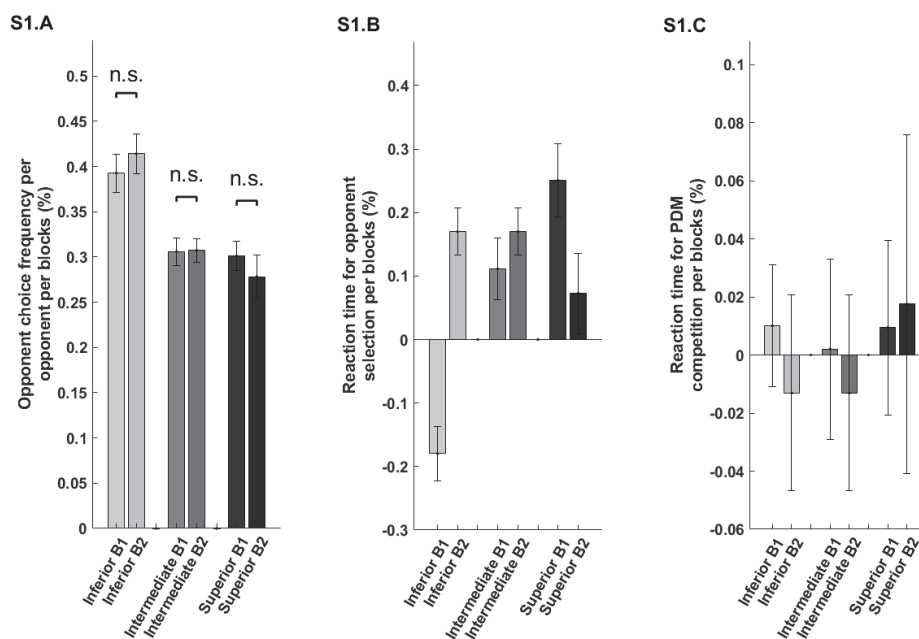
During the two independent competition tasks, participants were told to choose in each trial with which opponents they wanted to compete with. The Two-way Repeated measure ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction including opponent and competition blocks as factors of interest revealed a significant differences in the choice frequency of the participant according to the opponent  $F_{(2,52)} = 7.16$ ;  $p = 0.005$ ) (Figures S1A). The *post-hoc* analysis revealed that participants selected more the inferior opponent ( $M = 0.40$ ,  $SEM = 0.02$ ) compared to the intermediate ( $M = 0.29$ ,  $SEM = 0.01$ ,  $t(1,29) = 3.33$ ;  $p = 0.001$ ) and the superior opponent ( $M = 0.27$ ,  $SEM = 0.01$ ;  $t(1,29) = 3.75$ ;  $p = 0.004$ ). No significant differences were revealed between the choice frequency of the intermediate and the superior opponent ( $t(1,29) = 1.12$ ;  $p = 0.22$ ). There was no significant interaction effect between block and opponent types ( $F_{(2,52)} = 0.28$ ;  $p = 0.75$ ) (Figures S1A).

We also performed a similar analysis on RT for the opponent selection, adding the block as a factor of interest into a two-way repeated measure ANOVA. The Greenhouse-Geisser corrected results from this ANOVA, revealed a significant effect of the opponent ( $F_{(2,58)} = 14.76$ ;  $p = 0.000$ ). Post hoc test shown that during the first block of competition, participants were faster in selecting the inferior opponent ( $M = -0.17$ ,  $SEM = 0.04$ ) compared to the intermediate ( $M = 0.11$ ,  $SEM = 0.06$ ;  $t_{(29)} = -3.56$ ,  $p = 0.000$ ) and the superior opponent ( $M = 0.25$ ,  $SEM = 0.06$ ;  $t_{(31)} = -4.57$ ,  $p = 0.000$ ). They were also faster in selecting the intermediate opponent compare to the superior ( $t_{(29)} = -2.29$ ,  $p = 0.029$ ). During the second block of competition, participants were faster in selecting the inferior opponent ( $M = -0.08$ ,  $SEM = 0.04$ ) compared to the intermediate ( $M = 0.16$ ,  $SEM = 0.2$ ; paired  $t_{(29)} = -3.95$ ,  $p = 0.000$ ). No significant differences were observed between the reaction time for selecting the intermediate opponent as compare to the superior opponent during



the second block. No effect of the block was revealed ( $F_{(2,62)} = 0.073$ ;  $p = 0.930$ ), yet we observed a slightly significant interaction effect between the opponent and the block ( $F_{(2,58)} = 5.32$ ;  $p = 0.01$ ) (Figures S1B).

Also, statistical analysis of the reaction times at the PDM step revealed no significant opponent effect ( $F_{(2,58)} = 0.08$ ;  $p = 0.92$ ), and no block effect across the three different opponents ( $F_{(2,58)} = 0.49$ ;  $p = 0.48$ ) or an interaction effect ( $F_{(2,58)} = 0.08$ ;  $p = 0.17$ ) (Figures S1C).



**Figure S1: control for block effect in the social competition task.** Results revealed significant interaction effect between the opponent and the block for the reaction time of the opponent selection ( $F_{(2,58)} = 5.32$ ;  $p = 0.01$ ). No differences were observed for the frequency of choice nor for the reaction time at the PDM stage.

Region	MNI coordinates					Z score
	x	y	z	k		
Ventral striatum R and L	14	14	-8	4450	6.17	
vmPFC L	-4	57	-4	693	4.3	
dIPFC R	50	32	18	416	4.3	
Anterior cingulate cortex	-15	-46	38	863	4.49	
Posterior cingulate cortex / precuneus	6	-46	48	424	3.96	
Inferior temporal gyrus	-57	-56	-6	810	4.36	
Angular gyrus R	40	-72	46	1287	4.31	
Cerebellum	36	-74	-38	13068	5.74	

**Table S1. Regions parametrically varying with Q(t). GLM1.** All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected. All regions labeling was done using the peak activity and the AAL3 atlas (Rolls et al., 2020).

		MNI coordinates				
	Region	x	y	z	k	Z score
Q(t-1)	Putamen L	-16	14	-6	777	5.27
	Putamen R	16	14	-2	1552	4.7
	vmPFC	-4	52	-3	689	4.3
	Temporal middle gyrus R	57	-58	2	8656	5.19
PE(t)	Caudate R	10	18	8	2768	5.93
	Caudate L	-9	14	2	2279	5.85
	vmPFC	4	62	3	1638	4.66
	Superior frontal gyrus R	27	18	51	752	4.57
	Superior frontal gyrus L	-21	21	54	2508	5.74
	Middle cingulate gyrus L	-3	-39	33	4442	5.73
	Angular gyrus R	40	-60	28	4367	5.04
	Angular gyrus L	-44	-66	45	5980	6.09
	Inferior temporal gyrus L	-46	-51	-18	609	4.71
Lingual gyrus R	12	-81	-9	12308	5.92	

**Table S2. Regions parametrically varying with Q(t-1) and PE(t). GLM2.** All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected. All regions labeling was done using the peak activity and the AAL3 atlas (Rolls et al., 2020).

		MNI coordinates				
	Region	x	y	z	k	Z score
	Caudate R	15	16	8	1164	5.05
	Putamen L	-18	12	-6	682	4.9
	Temporal middle gyrus R	58	-58	3	1288	5.13
	Temporal Middle gyrus L	-56	-56	2	670	4.16
	Occipital L	-15	-94	14	867	4.73
	Occipital L (2)	-15	-88	-8	878	4.41

**Table S3. Regions activated by the contrast [Victory>Defeat]. GLM3.** All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected. All regions labeling was done using the peak activity and the AAL3 atlas (Rolls et al., 2020).

	Region, hemisphere	MNI coordinates			k	Z score
		x	y	z		
Q(t) (GLM4)	vmPFC L	-6	50	-10	876	4.17
	Caudate L †	-12	9	-2	72	4.18
PE(t) (GLM5)	Caudate R	12	22	-4	1023	4.24
	Medial PFC gyrus L	-18	28	-16	338	4.65
	Medial PFC gyrus L (2)	-9	51	-14	389	3.91
	Superior frontal gyrus R	9	66	0	395	4.24
	Medial posterior cingulate gyrus L	-8	-33	39	818	4.68
	Medial OFC gyrus L	-18	28	-16	338	4.65
	Superior temporal gyrus R	58	-16	2	447	4.41
Q(t-1) (GLM5)	vmPFC L *	-2	39	-2	1053	4.71

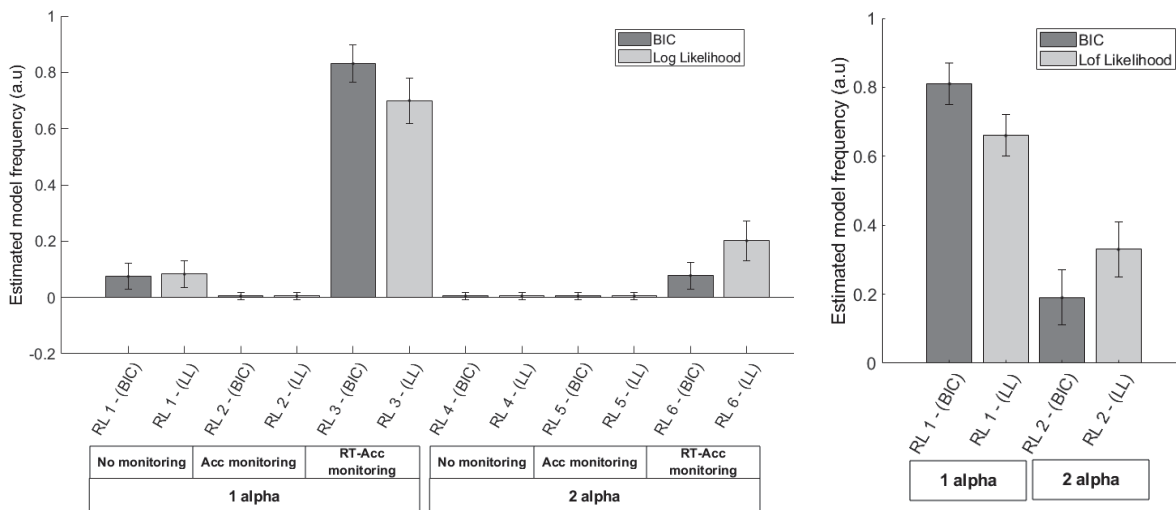
**Table S4. fMRI activity in the non social task.** GLM4 and GLM5. All statistical analyses were performed at a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.001$  uncorrected otherwise noted. \* denotes a  $p < 0.05$  cluster level corrected for Family Wise Error at the whole brain level, with an initial cluster forming threshold of  $p < 0.005$  uncorrected. † denotes a small volume correction. All regions labeling was done using the peak activity and the AAL3 atlas (Rolls et al., 2020).

	Trials	Reward Probability	Reaction Time	Task condition	Block	Binding Potential
Unstandardized Coefficient Beta	0.221	-6.548	0.71	0.11	0.633	3.786
Standardized Coefficient Beta	0.268	-0.254	0.126	0.003	0.023	0.078
Standard deviation	0.017	0.535	0.116	1.09	0.755	0.999
p value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.402	0.92	< 0.001

**Table S5: Model summary from the regression linear model of the confidence rating.** Unstandardized and Standardized beta coefficient for each variable included in the linear model and their p-values associated.

	Mean	STD	SEM
<b>Age</b>	23.5	2.8	0.5
<b>BMI</b>	22.07	2.64	1.33
<b>BECK</b>	7.33	7.67	1.33
<b>BAS (total)</b>	48.27	11.32	1.97
drive	10.00	2.44	0.42
fun seeking	6.97	2.43	0.42
reward *	8.33	2.48	0.43
<b>BIS (total)</b>	15.03	4.83	0.84
fillers	7.93	2.15	0.37
<b>STAI (total)</b>	94.57	5.98	1.04
trait	49.43	4.39	0.76
state	45.13	4.01	0.70
<b>Rathus</b>	98.57	8.48	1.48
<b>Social dominance orientation</b>	63.40	12.77	2.22

**Table S6. Demographic summary and results of the correlation between personality trait and the binding potential of the dorsal raphe nucleus.** Results revealed a significant positive correlation between the reward responsiveness subscale and the level of SERT available in the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.019$ ,  $r = 0.427$ ), denoted by the Asterix. No other significant correlation was observed.



**Figure S1. Group Bayesian model selection.** A. Model comparison for the choices made during the social hierarchy learning task. The model comparison indicated that the model with one alpha and no monitoring was the best describing the data. Light and dark bars represent the estimated frequency of each model in the population using both Bayesian Information Criterion (BIC) and

Log likelihood (LL) as comparison metrics, respectively. Note that the model with the highest exceedance probability using the BIC criterion was used. On the left side, there is the comparison model for the social hierarchy learning task. On the right side is displayed the comparison of the models for the non-social learning task. (see also table S1 and supplemental experimental procedures).

	Description	BIC - sum	LL - sum	n param	Alpha		Beta	$\omega$	Exceedance probability	
					win	loss			BIC	LL
Social	RL 1	1 $\alpha$ - error update	-3259	-2958	2	0.37 $\pm$ 0.21	3.15 $\pm$ 5.42			
	RL 2	1 $\alpha$ - 1 $\omega$ error update	-3345	-2996	3	0.37 $\pm$ 0.19	2.60 $\pm$ 4.64	0.6 $\pm$ 0.19		
	RL 3	1 $\alpha$ - no error update	-3232	-2931	1	0.39 $\pm$ 0.22	3.17 $\pm$ 5.03		0.99	0.99
	RL 4	2 $\alpha$ - error update	-3300	-2951	3	0.39 $\pm$ 0.21	0.35 $\pm$ 0.24	3.29 $\pm$ 5.48		
	RL 5	2 $\alpha$ - 1 $\omega$ error update	-3393	-2996	4	0.39 $\pm$ 0.19	0.36 $\pm$ 0.22	2.85 $\pm$ 5.02	0.65 $\pm$ 0.18	
	RL 6	2 $\alpha$ - no error update	-3284	-2936	2	0.38 $\pm$ 0.21	0.41 $\pm$ 0.25	3.68 $\pm$ 5.5		
Non social	RL 1	1 $\alpha$	-1482	-1236	2	0.27 $\pm$ 0.23	8.92 $\pm$ 9.7		0.85	0.7
	RL 2	2 $\alpha$	-1511	-1228	3	0.31 $\pm$ 0.2	0.30 $\pm$ 0.24	6.7 $\pm$ 5.05	0.15	0.3

**Table S1. Model selection and parameters explaining the choices for the social and non social learning tasks.** Bayesian Information criterion (BIC). Log Likelihood (LL).  $\alpha$  = learning rate.  $\beta$  = inverse temperature.  $\omega$  = sensitivity to reaction time responding. (see also the modeling section of the supplementary methods for the detail of the algorithm used for each model).

## Computational modeling

### Estimation and comparison procedures

To capture behavior, we used 6 variations of the Q-learning model. We compared them using the Bayesian information criterion to select the model that best describes the data using Bayesian group comparison (Daunizeau et al., 2014). All models were constructed based on a similar algorithm. As described above, the models assumed that the probability of choosing to compete with opponent  $i$  over another opponent  $j$  depends on the relative difference in the value of the opponent *versus* the other opponent (both being presented on the screen) (Equation Supp1). This relationship defines the softmax decision rule:

$$p(i) = \frac{\exp(\beta * Qi)}{\exp(\beta * Qi) + \exp(\beta * Qj)} \quad (\text{Eq supp. 1})$$

Then, according to the choice of the participant, the value of the opponent selected is updated following the exponential, recency-weighted average algorithm. The free parameter  $\beta$  is the inverse temperature parameter and dictates to which extent the decision is deterministic relative to the Q values of the available opponent  $i$  and  $j$ .  $\beta$  was constrained to be positive, and a  $\beta$  of 0 represents more exploratory behavior (random choice), whereas a high  $\beta$  denotes a highly exploitative behavior where the participant prefers to compete with the weakest opponent.

$$Qi(t + 1) = Qi(t) + \alpha(R(t) - Qi(t - 1)) \quad (\text{Eq supp. 2})$$

Equation 2 assumed that the value of the selected opponent is updated according to his previous value and the differences between the actual reward  $R(t)$  ( $R$  was arbitrary set to 1 for a victory and 0 for a defeat) and his previous value. This difference is modulated by the free parameter  $\alpha$ , which represents the learning rate of the model and was constrained between 0 and 1.

Note that the variant of the models used varied according to the updating of the value  $Q(t)$ . The first three models used a same learning rate for victories and defeats (RL1, RL2, RL3). The remaining models updated the value  $Q(t)$  with two different learning rates, one for victories and one for defeats (RL4, RL5, RL6).

Because performance to the perceptual decision making could affect the updating of the value, we constructed three different families of model. The first family, including RL3 and RL6 followed the updating rule as defined by Equation 2. The second family, including the RL1 and RL4 models, did not update the value after incorrect answer to the perceptual decision making. The last family, including RL2 and RL5 models, did not update after incorrect answers and included a performance-weighting parameter  $\omega$  (Equation 3 and 4 for a victory and a defeat respectively).

$$Qi(t + 1) = Qi(t) + \omega * (1 - \text{Perf}) * (R(t) - Qi(t - 1)) + (1 - \omega) * \alpha * (R(t) - Qi(t - 1)) \quad (\text{Eq supp. 3})$$

$$Q_i(t + 1) = Q_i(t) + \omega * Perf * (R(t) - Q_i(t - 1)) + (1 - \omega) * \alpha * (R(t) - Q_i(t - 1))$$

(Eq supp. 4)

The  $\omega$  is the performance weighting parameter, with a higher value of  $\omega$  reflecting a higher effect of the performance Perf on the prediction error. It represents how much a participant is sensitive to his own performance and updates the value of the opponent according to his own performance. Perf is the normalized performance of the subject on the current trial and is computed as:

$$Perf = 1 - \frac{\log(RT_t) - \min(\log(RT_t))}{\max(\log(RT_t)) - \min(\log(RT_t))} \quad (\text{Eq supp. 5})$$

### Non social learning paradigm

To determine whether the observed correlations between measure of serotonin transporter level and behaviors during the social learning task are specific to the social domain or if they extend to the non-social domain, participants were also asked to play for themselves in a slot machine selection task. Participants were told there was three slots machine. Each one of them was associated to a different reward probability (28.12%, 50%, or 71.88% of winning). On each trial, they had to choose the slots machine they wanted to bet with among two presented on the screen. After a fixation cross, participants received a feedback concerning the bet according to the reward Probability. In some trials, participants were asked to indicate their confidence level about their winning probability for the slot machine selected (Figure 1.B.1).

### Non social Reinforcement-Learning Modeling

In order to investigate the neural processes underlying learning, we used a Q learning model RL1, and estimated the learning rate and inverse temperature of each participant. This model assumed that the probability of choosing one slot machine  $i$  to bet, over another slot machine  $j$  is highly related to the difference in their internal utility values ( $Q_i$  and  $Q_j$ ).

$$p(i) = \frac{\exp(\beta * Q_i)}{\exp(\beta * Q_i) + \exp(\beta * Q_j)} \quad (\text{Eq supp. 6})$$

This equation defines the stochastic decision rule (softmax) that calculates the probability  $p(i)$  of choosing the slot machine  $i$  given the other  $j$ .  $\beta$  is the inverse temperature parameter. It is a free parameter that dictates to what extent the decision is deterministic relative to the values of the available options ( $\beta \rightarrow R^+$ ).

Using this RL algorithm, we modeled the dynamic of the value of the chosen slot machine  $i$  ( $Q$ ) and how it varies according to the feedback received following the gamble:

$$Q_i(t + 1) = Q_i(t) + \alpha PE \quad (\text{Eq supp. 7})$$

$R$  is the "reward" resulting from the on-going slot machine, and was arbitrary set to 0 for a monetary loss and 1 for winning money.  $\alpha$  represents the learning rate of the model. It is constrained between 0 and 1 and is equal for loss and win.  $Q$  represents the chosen value at the

outcome and reflects cumulative prediction error. This procedure enables us to investigate the neural correlates of the chosen value at the outcome. It is important to note that during modeling Q was updated if the participant did not choose a slot machine (considering that he could extract information even if he did not make a choice).

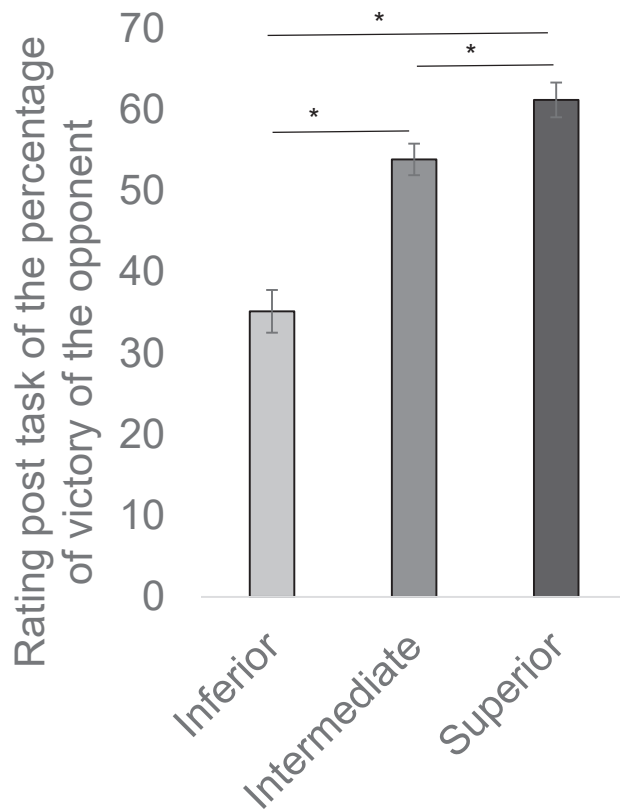
The other variant of the reinforcement learning model, with two alpha learning rates, is describe below. The probability of choosing one slot machine  $i$  to bet, over another slot machine  $j$  is defined with the same softmax decision rule (Eq supp 6). The difference is about the value updating. Compare to the first model RL1 there is two different learning rates, one for winning and one for losing:

$$Q_i(t + 1) = Q_i(t) + \alpha_{win} * PE + \alpha_{loss} * PE \quad (\text{Eq supp. 8})$$

Where  $\alpha_{win} = 1$  if the participant got the reward and 0 if not, inversely,  $\alpha_{loss} = 1$  if the participant did not get the reward and 0 if he got it. It assumed that participants learned differently after experiencing a loss or a gain using a dual asymmetrical learning rate. Estimation of optimal parameters and goodness of fit were performed in each subject independently using the variational Bayes (VB) approach proposed by (Daunizeau et al., 2014) and implemented in a validated Matlab toolbox.

To investigate learning in the non social task in a similar way, we decided to use a similar model. We also tested two variants of this reinforcement-learning scheme, including a single-versus a dual-learning rate applied to update Q value after winning and losing and we compared them using Bayesian group comparison (Daunizeau et al., 2014). For each trial type, only the model presenting the highest exceedance probability with the BIC criterion was analyzed. The results confirmed that the one alpha learning rate is the best model (Figure S4).





**Figure S2: Post rating of the percentage of victories against different types of opponents** (averaged across the two blocks of social competition). Results of the repeated measure ANOVA revealed a significant difference in the rating ( $F_{(2,58)} = 4.842$ ,  $p = 0.012$ ). Participants rated the inferior opponent as having less victory ( $M=35.17$   $SEM=2.63$ ) compared to the intermediate opponent ( $M=53.87$   $SEM=1.94$ ) ( $t_{(28)} = -5.88$ ,  $p < 0.001$ ) and the superior opponent ( $t_{(28)} = -7.09$ ,  $p < 0.001$ ). They also rated the intermediate opponent as having less victories compared to the superior opponent ( $t_{(28)} = -4.14$ ,  $p = 0.048$ ). \*  $p < 0.05$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

**II. Serotonin transporter availability modulates amygdala reactivity and connectivity when viewing emotional faces**

# Serotonin transporter availability modulates amygdala reactivity and connectivity when viewing emotional faces

R. Janet<sup>1</sup>, D. Begarie<sup>2</sup>, J.C. Dreher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*CNRS-Institut de Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR5229, Neuroeconomics, reward, and decision making laboratory. France*

<sup>2</sup>*Ecole Normale Supérieure de Lyon, 69342 Lyon Cedex 07, France*

Serotonin is a neurotransmitter critical in the generation and regulation of emotional behavior. Emotion processing is known to engage corticolimbic circuits including amygdala and prefrontal regions. In fact, amygdala is activated by human facial expressions, especially those depicting fear and anger, whereas prefrontal regions, in particular the dorsolateral prefrontal region, is involved in the regulation and integration of such stimuli. Previous studies of the relationship between serotonin transporter (SERT) availability and amygdala reactivity revealed a negative correlation. However, the relationship between SERT level and connectivity between amygdala and prefrontal regions has not been studied. Here, we used a PET/MRI scanner to simultaneously acquire BOLD signals and SERT availability using the non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) of [<sup>11</sup>C]DASB in healthy participants viewing emotional faces. As expected, analysis revealed a negative correlation between amygdala activity and SERT availability level in the dorsal raphe nucleus (DRN) and specifically in the medial amygdala. In addition, a lower connectivity of the right medial amygdala with bilateral dorsolateral prefrontal regions was associated with higher levels of SERT availability in the DRN. We conclude that the DRN SERT availability regulates the emotional reactivity by modulating the connectivity of the amygdala with dorsolateral prefrontal regions. Additionally, anxious temperament was linked to right medial amygdala reactivity in healthy populations but not with the level of SERT. Thus, amygdala reactivity may represent a neuronal marker for susceptibility to anxiety while the serotonergic system helps to maintain normal emotion integration through its effect on prefrontal amygdala connectivity.

## 1. Introduction

The processing of emotional faces is an essential element of social relationships. Many pathological disorders are associated with dysfunctional reactivity towards emotional faces including anxiety disorders, depression and social phobia (Bishop, 2004; Demenescu et al., 2013; Harmer & Cowen, 2013; Stein et al., 2007). It has been proposed that the functional hyperreactivity of the amygdala to faces showing fear or anger may promote inadequate treatment of both the perception of internal states and environmental stimuli, potentially leading to anxiety and depression (Canli & Lesch, 2007). Furthermore, research in human and non-human animal models implicates a broader corticolimbic circuitry composed of structural and functional connections between the amygdala and regions of the prefrontal cortex (Dixon et al., 2017). An

increase in the dorsolateral prefrontal connectivity of the amygdala is observed when healthy humans try to regulate and attenuate emotions elicited by negative faces (Frank et al., 2014a; H. Lee et al., 2012; Ochsner & Gross, 2005a) and even under no regulation (Dixon et al., 2017). A recent meta-analytic study revealed a decrease in dorsolateral prefrontal activity during reappraisal within anxious individuals, suggesting a dysregulation of this process (X. Zhang & Si, 2018). Altogether, it appears that two separate, but interplaying abnormalities are combined in emotional dysregulation: abnormal amygdala emotional reactivity and abnormal regulation of reactivity via prefrontal regions (Ball et al., 2015; Robinson et al., 2015). The dorsolateral frontal region makes a critical contribution to the organization and flexible regulation of emotional responses, and integrates threat information, with the amygdala, to orchestrate the behavioral response.

Serotonin (5-HT) is a critical neurotransmitter in the generation and regulation of emotional behavior (Lucki, 1998; Merens et al., 2007). Increasing evidence implicates serotonin signaling in the modulation of emotional behavior through its effects on corticolimbic circuit function (Fisher & Hariri, 2013; Friedel et al., 2009; Maron et al., 2016; Reimold et al., 2008; Skandali et al., 2018). Moreover, serotonergic neurotransmission has been an effective target for the pharmacological treatment of depressive and anxiety disorders (Blier & Montigny, 1999). However, the link between the serotonin reuptake transporter (SERT) and these signaling pathways is not fully understood. Recent positron emission tomography (PET) studies suggest an upregulated availability of SERT is associated with a pathological state expressing anxious trait (Frick et al., 2015a; Hjorth et al., 2019; Zafer Iscan et al., 2018). Increasing our understanding of this link could improve the medical care for such disorders. Previous fMRI and PET scan studies in healthy humans found a negative relationship between SERT levels in both the amygdala and the raphe nucleus and the amygdala reactivity to emotions (Kobiella et al., 2011; Rhodes et al., 2007) but inconsistencies remain among these results. Moreover, the relationship between SERT availability and the prefrontal – amygdala connectivity, which is a key component underlying emotional behavior, has not been studied. Some evidence suggests that functional interactions between the PFC and amygdala are indeed critical for processing facial signals of anger and fear (Dixon et al., 2017; Mochcovitch et al., 2014). Therefore, we investigated these relationships using a simultaneous PET-fMRI scan to determine the impact of SERT availability on prefrontal cortex-amygdala connectivity directly.

This strategy allowed us to have a simultaneous recording of both the BOLD signal and SERT levels. As previously established, we expected to find a negative correlation between BOLD signal in the amygdala and SERT levels in the dorsal raphe nucleus (DRN). Using a subdivision of the amygdala, we then explored these correlations more closely. We analyzed the functional connectivity related to fear and anger processing in healthy humans, and its modulation by SERT availability. Functional connectivity was established using generalized psychophysiological interactions (gPPI) which allowed us to measure connectivity between the amygdala and other brain regions, in particular frontal areas, and analyze its modulation by SERT level in the DRN. We also assessed the anxious temperament of our participants in order to link it with neuronal activity. Our results suggest that the anxious trait are link to amygdala reactivity but not SERT availability in the DRN. Moreover, the connectivity between dorsolateral prefrontal regions and

the amygdala is link to the SERT availability in the DRN. It provides a better understanding of the relationship between SERT availability and the emotional reactivity.

## 2. Methods

### Participants

Thirty-two healthy volunteers (only males; age range from 19 to 32 years; and mean age (M)  $23.5 \pm$  (SD) 3.01) were recruited through a mailing list from the University Claude Bernard Lyon 1. For inclusion in the study, participants were required to meet the following criteria: French-speaking, right-handed, no current medical treatment, no history of neurological or psychiatric disorders and no auditory, olfactory or visual deficits. Furthermore, volunteers were screened for general MRI counter-indications. A physician conducted medical examinations concerning inclusion criteria such as physical and psychological health. Participants gave their written consent and received monetary compensation for the completion of the study. This study was approved by the Medical Ethics Committee (CPP Sud-Est IV, ID RCB: 2016-A01588-43).

### General Procedure

For every participant, the experiment took place in the afternoon. Participants were placed within the scanner and performed a competitive social interaction game. After approximately one hour inside the scanner, and no task for 10 minutes, participants were required to watch emotional faces using a pre-established Dynamic Facial Expression Task. Finally, participants completed scales assessing their state of anxiety and anxious traits. They completed the two versions of the STAI, the YT version to assess anxious traits and the YS version to assess their anxious state (Renzi, 1985).

### Dynamic Facial Expression Task

Amygdala is a key region for the perceptual processing of emotional faces and even more so with dynamic rather than static presentations (Sato et al., 2004). Therefore, participants passively viewed blocks of faces morphing dynamically into either an angry, fearful, or happy facial expression (Angry Face, Fear Face and Happy Face conditions). The control baseline condition was the Fixation Cross condition. Stimuli consisted of short 133-msec animation clips for each of 10 different faces, showing a morphing sequence consisting of four frames (55%, 70%, 85%, and 100% emotional expression) repeated at 2 Hz. An experimental session lasted 11.55 min and consisted of six blocks of each emotion (25 sec, 50 morphing sequences each) and nine blocks of fixation cross (25 sec, baseline for analysis) (supplementary figure 1). The order of blocks was pseudo-randomized; adjacent blocks of the same emotion or fixation cross were avoided. A Fixation Cross block started and ended each session. As a control for attention, participants had to answer a question at the end of each block by pressing on a button box with their right index finger within a second. Due to excessive failures to respond, two subjects were removed. Post scan interviews confirmed that they had not paid attention to the faces. Stimuli were presented, and the responses to the stimuli were collected using the Psychtoolbox toolbox Version 3 (PTB-3) on a MATLAB (2013a) version 7.16.0 (R2013a). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.

**PET and MRI acquisition were performed simultaneously on a Siemens Biograph mMR.**

### PET data acquisition

PET data were acquired in list-mode, over 90 min. The acquisition started with the intravenous injection of a bolus of [<sup>11</sup>C]DASB, a radiotracer that binds SERT. Mean [<sup>11</sup>C]DASB injected activity 269.45 MBq, (SEM = 7.8). PET data were submitted to list mode motion correction (Reilhac et al., 2018), then rebinned into 24-time frames (variable length frames, 8 x 15s, 3x60s, 5x120s, 1x300s, 7x600s) for dynamic reconstruction. Images were reconstructed using OP-OSEM 3D incorporating the system point spread function using 3 iterations of 21 subsets. Sinograms were corrected for scatter, random, normalization and attenuation (Mérida et al., 2017). Reconstructions were performed with a zoom of 2 yielding a voxel size of 1.04 × 1.04 × 2.08 mm<sup>3</sup> in a matrix of 344 × 344 × 127 voxels. Gaussian post-reconstruction filtering (FWHM=2mm) was applied to PET images.

### **PET preprocessing and kinetic modeling**

Average parametric PET images were computed for coregistration purposes. Anatomical T1 MPRAGE was coregistered (rigid transform) onto the average PET image. Regional labeling of the structural brain was performed with the Hammersmith 83 Region Atlas (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003). This allowed us to extract regional time activity curves based on the subject space, by coregistering the atlas on the subject space. Parametric images of non-displaceable binding potential (BP<sub>ND</sub>) were computed by applying the Simplified Tissue Reference Model (SRTM) (Lammertsma & Hume, 1996) and using cerebellar grey matter, assumed to be devoid of SERT transporters, as a reference region (Kish et al., 2005). This allowed us to obtain a statistical map of the non-displaceable binding potential BP<sub>ND</sub>, which is defined as the ratio at equilibrium of specific binding to non-displaceable uptake. This BP<sub>ND</sub> reflects the level of SERT availability. Then, PET images were spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL (The Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) toolbox procedure, and the T1 SPM template and resulting in voxels of 2 x 2 x 2 mm (Ashburner, 2007).

### **MRI data acquisition**

All functional MRI acquisitions were performed using EPI BOLD sequences. Functional scans were performed using the following parameters: single-shot EPI, TR / TE = 2400/34, flip angle 85 °, 52 axial slices interlaced 2 mm thickness 2 mm gap, FOV = 192x192x125. A total of 300 volumes were collected, in an interleaved ascending manner. The first acquisition was done after stabilization of the signal.

Anatomical MRI acquisition consisted of 3D sagittal T1-weighted sequences, repetition time = 2300 ms; echo time = 2.34 ms; flip angle = 8; field of view = 256 mm; voxel size = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>. The anatomical volume covered the entire brain using 256 adjacent slices of 1-mm thickness.

### **fMRI data preprocessing**

Image analysis was performed using SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)). Time-series images were registered in a 3D space to minimize any effect that could result from



participant head-motion. Once DICOMs were imported, functional scans were corrected for slice timing, realigned to the first volume and corrected for motion displacement. Structural images were previously co-registered on the parametric PET image that had been computed. In so-doing we ensured that the functional images occupied the same space as the PET images. Finally, in order to perform group and individual comparisons, EPI Images were co-registered with structural maps and spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL toolbox procedure, using the T1 SPM template, same procedure as parametrical PET images (Ashburner, 2007), resulting in a voxel size of 1.5 x 1.5 x 1.5 mm. Images were then spatially smoothed with an 8 mm isotropic full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel using the standard procedures in SPM12.

### **Amygdala subregion reactivity to emotional faces**

In order to identify amygdala reactivity to emotional faces, we constructed a general linear model (GLM) including four regressors of interest denoting the Fixation Cross, Happy Face, Angry Face and Scared Face conditions. This GLM also included a regressor representing the right index response given by the participant. We created at the subject level a contrast for each emotion condition and the fixation cross separately. The Hammersmith Atlas does not differentiate the sub regions of the amygdala, therefore we differentiated lateral from medial amygdala ROIs using the Brainnetome Atlas (<http://atlas.brainnetome.org>). This resulted in the division of the amygdala into four ROIs, medial and lateral left amygdala and medial and lateral right amygdala. Finally, we defined the DRN using the Automated Anatomical Labeling atlas (Rolls et al., 2020). The fMRI BOLD signal from the contrast of the Fixation Cross condition and each of the three emotional conditions was extracted on the single level subject estimated signal within the ROIs defined using MarsBaR toolbox (Brett, Anton, Valabregue, & Poline, 2002). We entered the BOLD signal related to our four conditions in a repeated measure ANOVA to determine if all regions from the amygdala responded to emotion conditions compared to the Fixation Cross condition. We also compared the contrast [Emotions>Fixation] created at the first level, and ran a one-sample t-test at the group level in order to confirm that the amygdala was activated by emotions (figure 2).

### **Whole brain gPPI connectivity of amygdala related to negative emotion arousal.**

We performed generalized psychophysiological interactions (gPPI) analysis (McLaren et al., 2012) in order to determine the connectivity of the amygdala subdivisions with other regions of the brain. A gPPI model enabled us to explore the physiological response (HRF convolved BOLD signal) in any region of the brain in terms of the context-dependent response of another region. This effectively provides a measure of task-modulated connectivity between two or more regions. To do this, we used the Connectivity Toolbox (Conn) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) and conducted a Seed-to-Voxel analysis. We loaded the preprocessed fMRI data into the toolbox and applied the denoising step. This allowed us to denoise the fMRI data by removing the signal relative to physiological parameters based on the CompCor method (Behzadi, 2007). A high-pass filter (0.008 inf) was applied to the data. During the denoising step, we added the motion parameters and their first derivative to eliminate the signal related to subject movements during data acquisition. We added the task event as confounds with no derivative. We also implemented

SERT availability from the DRN as a covariate for the second-level analysis. Finally, we performed four gPPI analyses, one for each of our amygdala ROIs, to observe differences in connectivity between the fixation and negative emotions (fear and anger) conditions according to SERT availability in the DRN. We used the SERT availability from the DRN because there is a high correlation between this value and the SERT availability from the amygdala ( $0.002 < p < 0.007$ ;  $0.48 < r < 0.55$ ).

### **Statistical analysis**

All statistical analyses were performed using SPSS v21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). First of all, normality was assessed using the Shapiro-Wilk test and histograms plots, and homoscedasticity using the Levene test. To compare BOLD signals for Fixation Cross, Fear, Angry and Happy Face conditions, we used a repeated measure ANOVA with four factors except for the right lateral amygdala for which the normality assumption was violated. For the right lateral amygdala, a non-parametric Friedman test was performed. For multiple comparisons, *post-hoc* tests (with Bonferroni correction) were conducted.

Concerning correlations, the same normality assessment was conducted. Then, according to the results of this test, either a Pearson (if the data were normally distributed) or a Spearman (if not) correlation test was carried out.

### 3. Results

#### **Amygdala and its sub-regions reactivity to emotional faces**

The repeated measure ANOVA conducted on the mean BOLD signal extracted from the ROIs revealed that both medial and lateral parts from the left amygdala and the medial part of the right amygdala were significantly activated in the emotional face conditions compare to Fixation Cross condition ( $F_{(2,87)} = 8.07$ ;  $p < 0.001$  for the left lateral amygdala;  $F_{(2,87)} = 10.85$ ;  $p < 0.001$  for the left medial amygdala;  $F_{(2,87)} = 11.45$  and  $F_{(2,87)} = 15.57$ ;  $p < 0.001$  for the right medial amygdala). *Post-hoc* tests revealed that all emotion conditions significantly increased the BOLD signal compared to the Fixation Cross condition (see table 1 for p-value and comparisons). It is notable that the right medial amygdala, but not other regions of the amygdala, displayed significant differences in the Happy Face condition compared to the Angry Face condition (figure 2, table 1) ( $t(29) = 3.19$ ,  $p = 0.02$ ). Friedman test conducted for the right lateral amygdala revealed no significant effect of the emotional conditions ( $\chi^2(3) = 0.6$ ,  $p = 0.82$ ).

#### **Dorsal raphe nucleus SERT availability correlates with BOLD signal related to emotions in the right amygdala**

We then analyzed whether the BOLD signal in the amygdala correlated with the SERT availability in the DRN. As predicted, the Pearson correlation revealed a significant negative correlation between the BOLD signal from the entire right amygdala and SERT availability in the DRN ( $p = 0.015$ ,  $r = -0.439$ ) (figure 3). However, there was no significant correlation between the BOLD signal from the left amygdala as a whole and SERT availability in the DRN ( $p = 0.128$ ). Focusing with higher resolution on the distinct amygdala subregions, we looked for correlations between the BOLD signal in the amygdala subregions and SERT availability in the DRN. Pearson correlation tests revealed a significant negative correlation between SERT availability in the DRN and the BOLD signal from the right medial ( $p = 0.048$ ,  $r = -0.364$ ), and lateral amygdala ( $p = 0.003$ ,  $r = -0.53$ ) but neither the left medial ( $p=0.114$ ), nor the left lateral amygdala ( $p = 0.669$ ). This result suggests that SERT availability in the DRN contributes to the right amygdala reactivity. The correlation observed in the right lateral part of the amygdala must be interpreted with caution because the lateral part of the right amygdala revealed no significant response in the emotional conditions compared to the Fixation Cross condition.

#### **Partial correlations controlling for the local amygdala SERT availability**

Because SERT availability levels in the amygdala were highly correlated with the ones from the DRN ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.77$  and  $r = 0.78$  for both left and right amygdala respectively), we conducted partial correlation tests. This type of analysis provides the value of the correlation between two variables A and B, if variable C has remained constant for the set of observations considered. A first partial correlation was conducted between SERT availability and the BOLD signal from the right amygdala, controlling for SERT availability in the DRN. No significant correlation was observed. However, partial correlation analysis between the BOLD signal from the right amygdala and SERT availability in the DRN, controlling for SERT availability in the right amygdala, revealed a significant negative correlation between the BOLD signal from the right

amygdala and SERT availability in the DRN ( $p = 0.014$ ,  $r = -0.452$ ). This shows that the right amygdala reactivity to emotional faces is related to SERT availability of the DRN more than to the local SERT availability in the right amygdala. This suggests there is a stronger link between the amygdala reactivity and the dorsal raphe SERT availability than with the amygdala SERT availability.

The same partial correlation procedures were performed on the left amygdala. No significant correlations were found between the BOLD signal and SERT availability from the left amygdala ( $p = 0.139$ ) when controlling for SERT availability in the DRN, nor between the BOLD signal from the left amygdala and SERT availability of the DRN ( $p = 0.829$ ) when controlling for SERT availability in the left amygdala.

### **Anxiety traits positively correlate with right amygdala reactivity but not with SERT availability from the DRN**

We investigated a possible link between amygdala reactivity and anxious personality traits of the participants. A Pearson test revealed a positive correlation between the right amygdala reactivity in the emotional conditions and the participants anxiety trait scores, assessed using the STAI-YT scale (one-tailed correlation test,  $p = 0.025$ ,  $r = 0.361$ ). The same analysis was performed with the subregions of the right amygdala. The Pearson test revealed a positive correlation between the score of the STAI-YT (trait) scale and the reactivity to emotional conditions in the right medial part of the amygdala ( $p = 0.04$ ,  $r = 0.320$ ), but not in the lateral part of the right amygdala ( $p = 0.33$ ) (figure 3). The same analyses were performed with the left amygdala but no significant correlations were observed ( $p = 0.67$ ). Finally, we investigated the correlation between the level of SERT availability from the DRN and anxiety trait scores but results revealed no significant correlation between these two measures ( $p = 0.8$ ) (figure 4).

### **Effect of the SERT availability from the dorsal raphe nucleus on the functional connectivity of the amygdala.**

We performed three seed-to-voxel gPPI analyses to investigate the functional connectivity patterns of the three different amygdala ROIs that had revealed significant activity in the negative emotion conditions. To do so, we analyzed the covariation of the connectivity differences between the Fixation Cross condition and the Fear and Anger conditions related to DRN SERT availability using the Conn Toolbox. The group level inference was performed using a one-sided test, because we expected a negative correlation, with a height threshold of 0.001 and a cluster-level correction of 0.05 corrected for Family Discovery Rate (FDR). Results for the left lateral and left medial amygdala revealed no significant influence of SERT availability in the DRN on functional connectivity. Results for the right medial amygdala revealed a significant negative correlation between SERT availability in the DRN and the connectivity with both the right dorsolateral frontal gyrus ( $x,y,z = 32,48,14$ ;  $t = 4.17$ ), and the left dorsolateral frontal gyrus ( $x,y,z = -26,24,24$ ;  $t = 5.04$ ), extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ ) (figure 5). All results are summarized in table 2.

This result confirms the previous finding suggesting that the reactivity of the amygdala is under the control of DRN SERT availability. The central level of SERT modulates the connectivity of the amygdala to the prefrontal regions which, in turn, could affect the reactivity of the amygdala.

## 4. Discussion

Using PET-fMRI simultaneously allowed us to investigate the correlation between the SERT availability and the cerebral activity of healthy participants viewing emotional faces. As expected from previous studies (Kobiella et al., 2011; Rhodes et al., 2007; Ruhé et al., 2014; Schneck et al., 2015) our results showed a negative correlation between SERT availability and the BOLD signal in response to emotional faces in the amygdala. Additionally, functional connectivity revealed that SERT availability in the DRN negatively correlates with the connectivity between the right medial amygdala and the bilateral dorsolateral prefrontal regions when participants perceived negative emotions (fear and anger) of others. Finally, right medial reactivity towards emotions is associated with increased anxious traits within healthy populations but shows no correlation with SERT availability in the DRN.

Previous research investigating links between SERT availability and BOLD response from the amygdala during emotion processing revealed a negative correlation between these variables in healthy humans (Kobiella et al., 2011; Rhodes et al., 2007). SERT availability in the left amygdala correlates with the BOLD signal related to emotion processing (Rhodes et al., 2007), whereas SERT availability in the raphe nucleus correlates with the right amygdala BOLD signal (Kobiella et al., 2011). Our results revealed a similar negative correlation between right amygdala activity and SERT availability in the DRN, and a negative correlation between the activity in the left amygdala and local SERT availability. In addition to confirming these previous results, we conducted partial correlation analysis, to investigate the relationship between the BOLD signal and SERT availability in the DRN while the local SERT availability remained constant for the set of observations under consideration. Results suggest that the reactivity of the right amygdala is driven by the availability of SERT in the DRN but not by the local SERT availability. We did not find a similar relationship in the left amygdala. Furthermore, we observed slight differences between left and right medial amygdala but no significant differences. Previous studies have also highlighted differences between the right and left amygdala (Baas et al., 2004) however they are not consistent with other works (Paret et al., 2016; Zotev et al., 2013). One study has shown that electrical stimulation of the left amygdala was able to induce either pleasant (happiness) or unpleasant (fear, anxiety, sadness) emotions. In contrast, stimulation of the right amygdala induced negative emotions, especially fear and sadness (Lanteaume et al., 2007). Here, our data suggest that the right amygdala, especially the medial part, is less involved in the processing of positive emotions, as its response to happy faces was not significantly different from its response to the fixation cross. These findings are consistent with the hypothesis that the amygdala is functionally asymmetric. More precisely, it has been suggested that the right amygdala is involved in the rapid detection of emotional stimuli whereas the left amygdala plays a role in the processing of more elaborate stimuli and sustained response evaluation (Baas et al. 2004; Kilpatrick and Cahill 2003). It has been proposed that the right amygdala processes emotional stimuli through a fast, automatic route whereas the left amygdala processes emotional stimuli through a slower and regulated route (Gläscher & Adolphs, 2003; Hung et al., 2010; Wright et al., 2001). This would explain why we did not find activation of the right amygdala in the Happy Face condition, as this

region is focused on rapid adaptation to external stimuli, in particular those predicting negative situations.

The right amygdala is modulated by SERT availability level in the raphe nucleus which is correlated with the anxious trait score of the participants in our study. This link to anxiety is in accordance with a recent study showing that right amygdala reactivity was correlated to anxiety trait scores (Günther et al., 2020). This result seems to confirm a previous study which showed that individual differences in anxiety traits are related to right amygdala reactivity (Etkin et al., 2004). This suggests that anxious traits are more related to rapid, automatic processing of emotion in healthy population and that right amygdala reactivity towards facial emotions could be a neuronal marker of susceptibility to anxiety. Moreover, no significant correlation was found between SERT availability level in the DRN and anxious traits, whereas pathologically anxious individuals have been shown to display an upregulation of SERT expression in the DRN, striatal and limbic regions (Frick et al., 2015b; Hjorth et al., 2019). Taken together, these results suggest that in healthy individuals, anxious traits are not related to SERT availability in the DRN, but overexpression of SERT either indicates or indeed contributes to pathological anxiety.

We then investigated the functional connectivity between subregions of the amygdala and others brain areas. Amygdala reactivity appears to be driven by SERT availability in the DRN, therefore we looked at covariation of SERT availability in the DRN and the connectivity of the different amygdala subregions with other brain areas in the Fear Face and Anger Face conditions. The gPPI analyses revealed that an increase in SERT availability in the DRN was associated with less connectivity between right medial amygdala and prefrontal regions when participants observed negative emotional faces, compared to the fixation cross. No similar effects on connectivity were identified concerning the right lateral amygdala or either the lateral and medial regions of the left amygdala. This result suggests a modulatory role of the serotonin in the functional connectivity of the amygdala and prefrontal regions, and the distinction between medial and lateral amygdala for emotion processing is supported by the difference in serotonergic axon density. The medial part of the amygdala is more highly innervated than the lateral part (Lew et al., 2019). Amygdala prefrontal connectivity has been associated with perseverative cognition and excessive worry in anxious individuals compared to healthy volunteers (Makovac et al., 2015) and the dorsolateral prefrontal cortex activity is also altered in anxious individual (Ball et al., 2015; Robinson et al., 2015). Our results show that this connectivity is correlated with the SERT availability of the DRN. Individuals showing lower levels of SERT availability appear to engage prefrontal regions such as the dorsolateral prefrontal cortex to a greater extent, perhaps to regulate or at least integrate the appropriately these stimuli (Buhle et al., 2014; Frank et al., 2014b; Lee et al., 2012, Yang et al., 2020). In fact, lateral prefrontal regions contribute to the appraisal of ongoing affective states initially triggered by subcortical regions. When anxiety achieves pathological levels, the prefrontal-amygdala circuit is perturbed and individuals fail to integrate threatening stimuli appropriately (Ball et al., 2015; Makovac et al., 2015; Robinson et al., 2015). Disruption of the SERT level could participate to a disruption of this coupling and so contributes to pathological states.

One limitation of this study could be that this task was implemented immediately after a previous task analyzed by fMRI. Amygdala reactivity to emotions might be biased by fatigue, so



results should be carefully interpreted. Alternatively, subjects who might be expected to be stressed in the scanner or by the injection may have had time to recover from their initial anxiety thanks to this period of adaptation, explaining the observed amygdala reactivity to positive emotions at least for part of the amygdala subregions (van Marle et al., 2009). Moreover, compared to previous research, differences exist in the method used to calculate the level of SERT availability using [ $C^{11}$ ]-DASB. Despite these differences in protocols, the link between amygdala reactivity and serotonergic innervation agrees with previous studies.

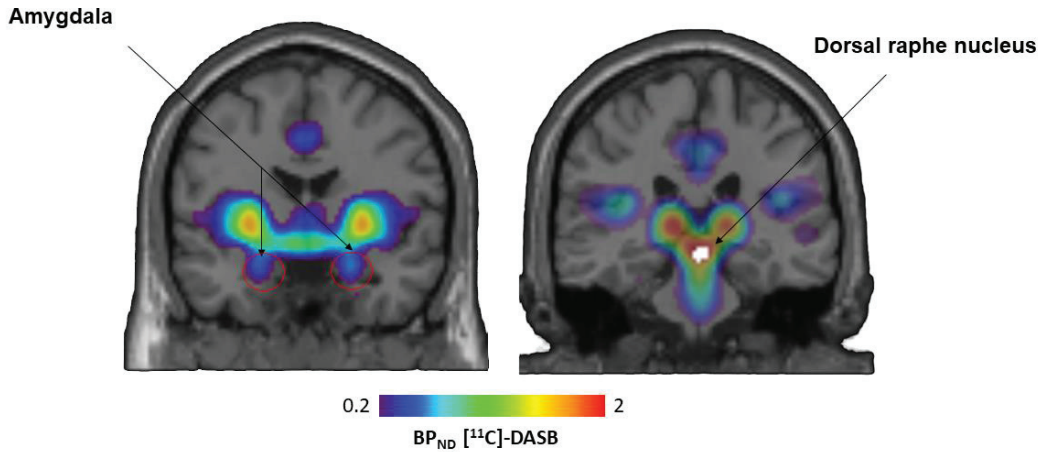


Figure 1: SERT availability represented by the  $BP_{ND}$  [ $^{11}C$ ]DASB statistical images, with the dorsal raphe nucleus ROI in white on the right side and bilateral amygdala on the left side.

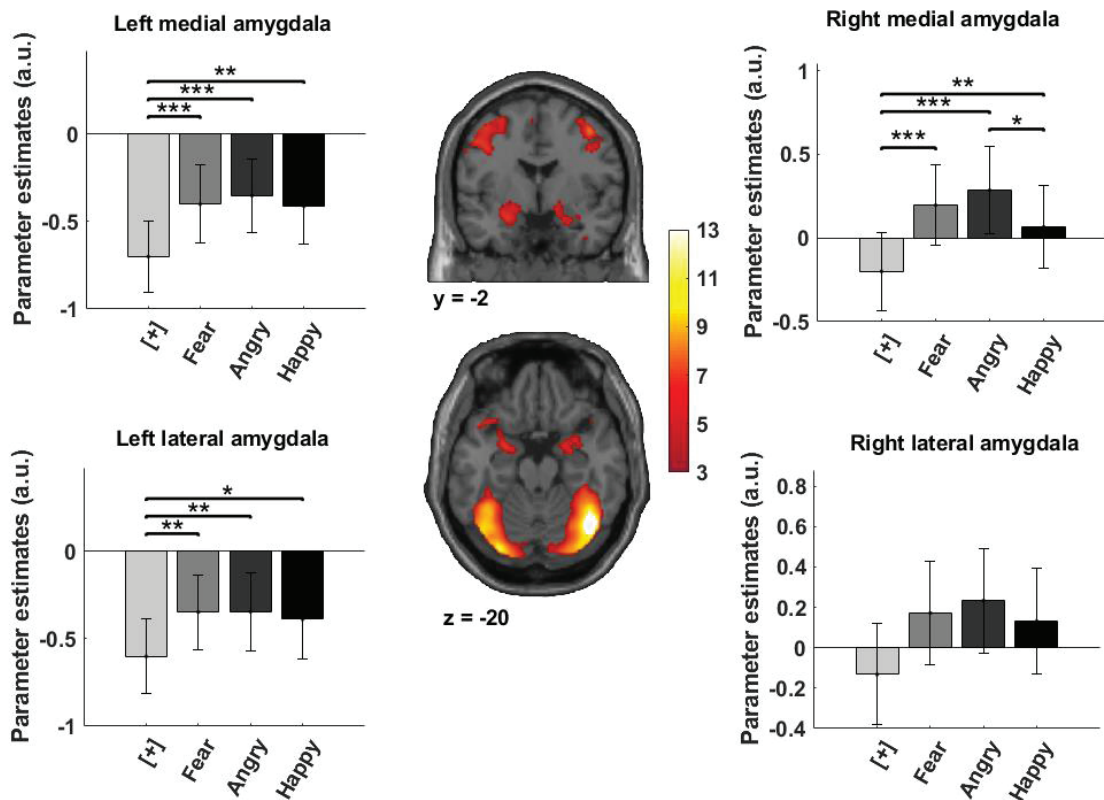
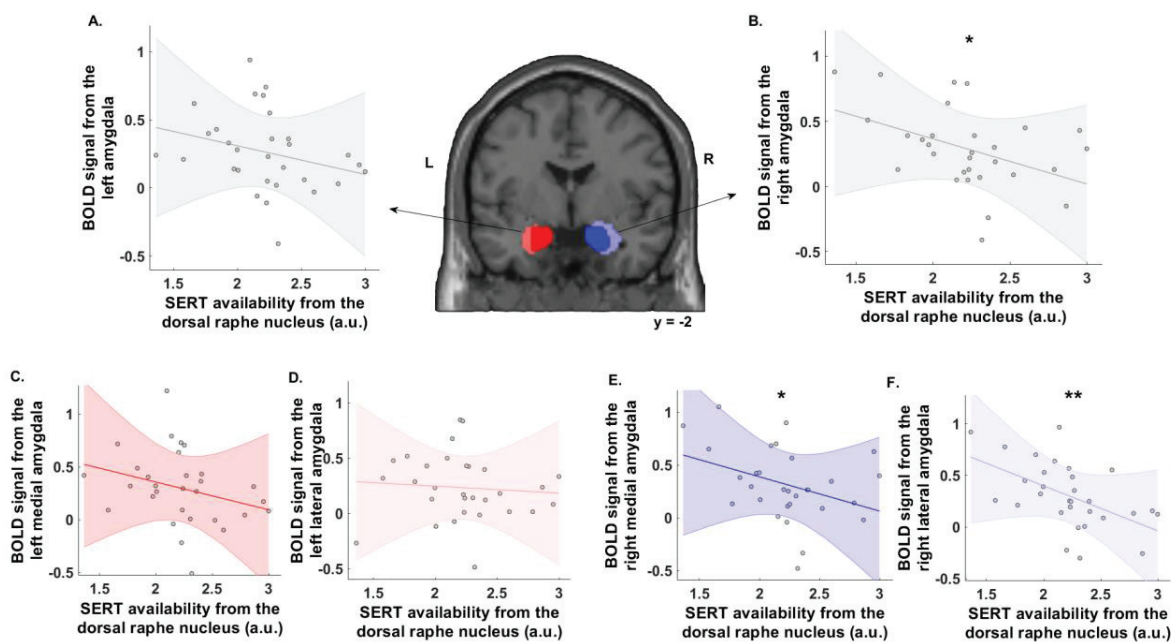


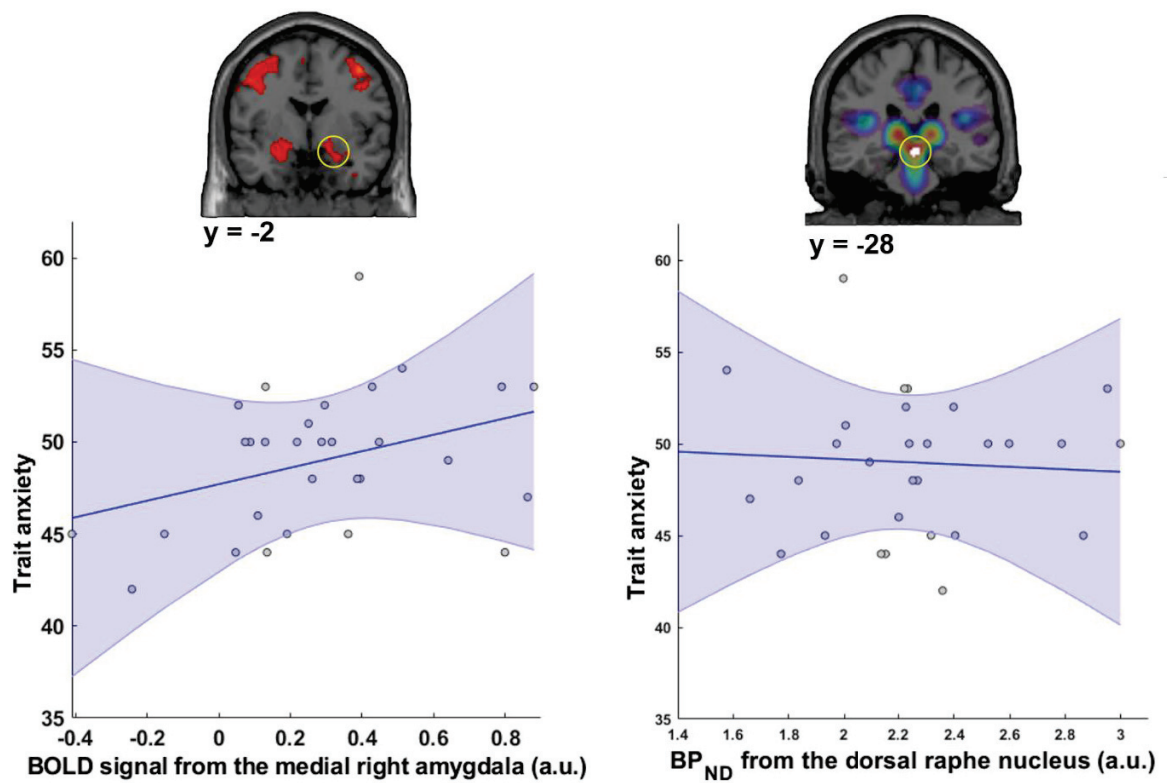
Figure 2: Amygdala sub regional BOLD signal in response to emotional faces and fixation cross. Repeated measure ANOVA were conducted to compare the sub regional activation in the four conditions (fixation cross, scared faces, angry faces and happy faces), except for the right

medial amygdala for which a Friedman test was conducted. These analyses showed that in all sub nuclei except the right lateral amygdala, emotional faces significantly increased the BOLD signal compared to fixation (\* p value < 0.05, \*\* p < 0.01 and \*\*\* p < 0.005; Bar graphs represent mean bold signal and error bars represent SEM).

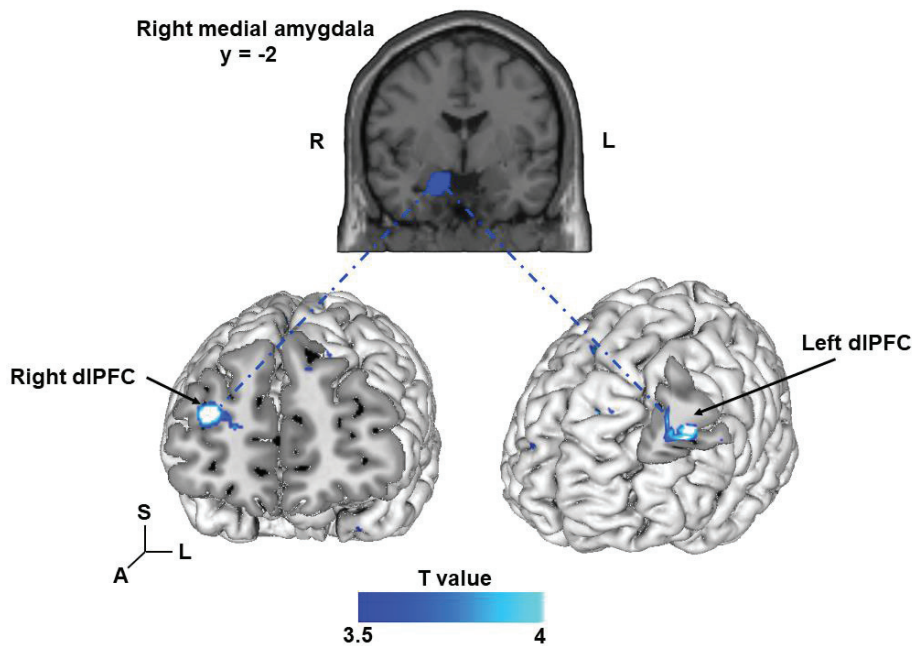


**Figure 3: Dorsal raphe nucleus SERT availability correlation with BOLD signal related to emotions in the amygdala.**

Correlation between the BOLD signal extracted within the amygdala for the contrast [Emotions > fixation], and the SERT availability in the dorsal raphe nucleus. Significant negative correlation was observed for the entire right amygdala ( $p = 0.015$ ,  $r = -0.439$ ; panel B). Amygdala subregions correlation revealed a negative correlation within right lateral amygdala ( $p = 0.003$ ,  $r = -0.53$ ; panel E) and the right medial amygdala ( $p = 0.048$ ,  $r = -0.364$ ; panel F).



**Figure 4: Correlation between anxious traits and right amygdala activity or SERT availability in the dorsal raphe nucleus.** Results revealed a positive correlation between the right amygdala reactivity ( $p = 0.042$ ,  $r = 0.320$ ) and anxious traits assessed using the STAI-YT, but not with SERT availability in the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.8$ ).



**Figure 5: SERT availability in the dorsal raphe nucleus modulates connectivity between the right medial amygdala and brain areas when viewing negative emotion stimuli compared to fixation cross.** Results represent the negative correlation for the contrast [(Fear or Anger)>Fixation] when covarying for the level of serotonergic reuptake transporter from the dorsal raphe nucleus. These results show that the connectivity between the right medial amygdala and the right dorsolateral prefrontal cortex ( $x,y,z = 32,48,14$ ;  $t = 4.96$ ) and with the left dorsolateral prefrontal cortex ( $x,y,z = -26,24,24$ ;  $t = 5.04$ ), decreases as SERT availability level from the dorsal raphe nucleus increases. Inference level was performed at an extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ .

			Fix	Fear	Angry
Left	Medial Amygdala	Fix	-		
		Fear	0.001 **	-	
		Angry	0.000 ***	1.000	-
		Happy	0.004 **	1.000	1.000
	Lateral Amygdala	Fix	-		
		Fear	0.003 **	-	
		Angry	0.003 **	1.000	-
		Happy	0.017 *	1.000	1.000
Right	Medial	Fix	-		

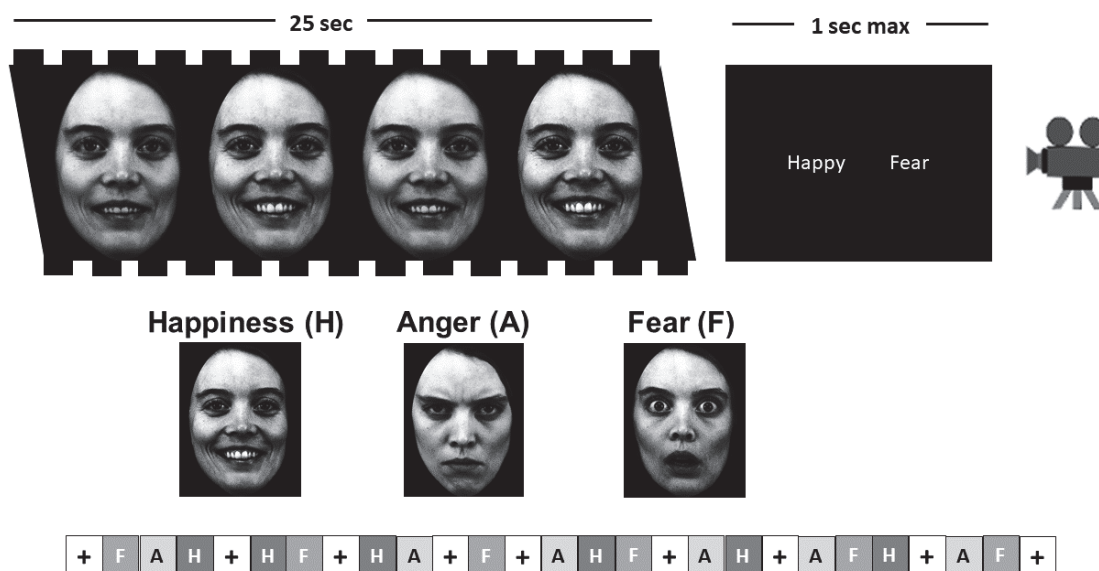
	<b>Amygdala</b>	<b>Fear</b>	0.000 ***	-	
		<b>Angry</b>	0.000 ***	1.000	-
		<b>Happy</b>	0.003 **	0.540	0.02 *
	<b>Lateral Amygdala</b>	<b>Fix</b>	-		
		<b>Fear</b>	n.s.	-	
		<b>Angry</b>	n.s.	n.s.	-
		<b>Happy</b>	n.s.	n.s.	n.s.

**Table 1: Summary of the statistics from *post-hoc* comparison.** For the left medial and lateral amygdala as well as for the right medial amygdala, we performed a repeated measure ANOVA. *Post-hoc* comparisons were conducted only if the repeated measure ANOVA revealed a significant effect of the conditions. Concerning the right lateral amygdala, we conducted a Friedman test because normality assumption was violated. Results from the Friedman test were not significant.

<b>Table 2. Negative covariation effect of the DRN SERT availability on the amygdala-prefrontal connectivity strength.</b>						
	<b>Seed</b>		<b>Peak regions</b>	<b>p-val unc.</b>	<b>p-val FDR</b>	<b>Tvalue</b>
<b>gPPI analysis</b>	<b>Left amygdala</b>	<b>Medial</b>	No significant regions			
		<b>Lateral</b>	No significant regions			
	<b>Right amygdala</b>	<b>Medial</b>	32 48 14	<0.001	0.006	4.63
			-26 24 4	<0.001	0.002	5.01

**Table 2: Summary of the effect of DRN SERT availability covariation on the amygdala-prefrontal connectivity strength, obtained with gPPI analysis.** We observed a significant modulation of the connectivity by SERT availability in the DRN only for the right medial amygdala. Significant decreases of the connectivity between the right medial amygdala and the right dorsolateral frontal gyrus (x,y,z = 32,48,14; t = 4.17), and the left dorsolateral frontal gyrus (x,y,z = -26,24,24; t = 5.04) as SERT availability level from the DRN increases, when viewing negative emotion stimuli compared to fixation. All statistical analyses were conducted at the cluster-level threshold of p<0.05 FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected p<0.001.

## 5. Supplementary data



**Supplementary figure 1: Dynamic Facial Expression Task design:** the movie clip (Sato et al., 2004) lasted for 25 seconds. Then, the subject had one second to select the correct emotion he had been shown between two propositions. Three different emotions were presented (Fear, Anger and Happiness) interleaved by a fixation cross condition as control. At the bottom is an example of a sequence presented to participants.

We also investigated the correlation between the local SERT availability in the amygdala and its reactivity towards emotion [Emotion>Fixation].

### Local SERT availability correlation with BOLD signal related to emotions in the entire amygdala

First of all, we investigated the correlation between the local binding potential of the right and left amygdala and their activity related to the contrast [Emotion>Fixation]. To do so, we combined medial and lateral ROIs of respectively right and left amygdala to extract the local SERT availability and the BOLD signal. Spearman correlation revealed a significant negative correlation between the SERT availability and the BOLD signal in the left amygdala ( $p = 0.045$ ,  $r = -0.368$ ) (figure S2). No significant correlation was found for the right amygdala ( $p = 0.108$ ).

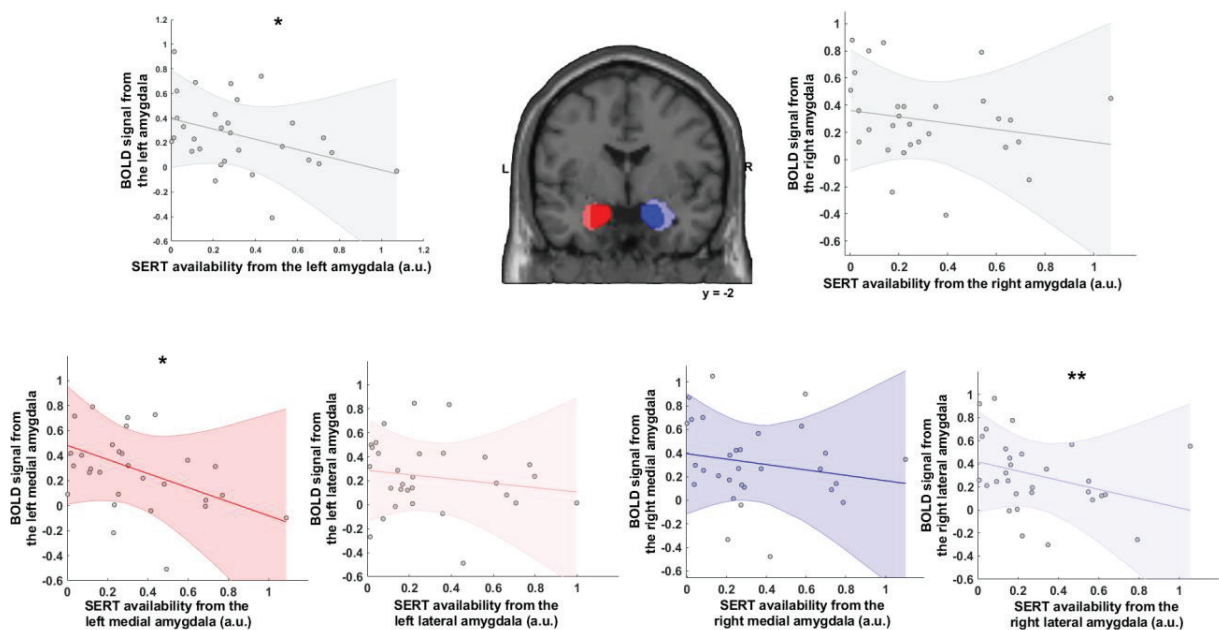
### Local SERT availability correlation with BOLD signal related to emotions in the amygdala subregions

Same procedure as described above was performed within the amygdala subregions. Local SERT availability and BOLD signal were extracted from the lateral and medial part of the amygdala, respectively for the right and left amygdala. Spearman correlations revealed a



significant negative correlation between the SERT availability and the BOLD signal in the left medial part of the amygdala ( $p = 0.024$ ,  $r = -0.412$ ) and in the right lateral part of the amygdala ( $p = 0.006$ ,  $r = -0.487$ ) (figure S2). No significant correlation was observed between the SERT availability and the BOLD signal in the left lateral part of the amygdala ( $p = 0.452$ ), or the right medial part of the amygdala ( $p = 0.112$ ) figure S2). The correlation observed in the right lateral part of the amygdala must be interpreted with caution because the lateral part of the right amygdala revealed no significant response in the emotional conditions compared to the Fixation Cross condition.

This result suggests that the local level of SERT availability modulates the reactivity of the left amygdala without affecting the reactivity of the right amygdala



### Supplementary figure 2: Local SERT availability correlation with BOLD signal related to emotions in the amygdala.

Results from the correlation between the BOLD signal extracted within the amygdala for the contrast [Emotions > fixation] and SERT availability from the amygdala. Significant negative correlation was observed for the entire left amygdala ( $p = 0.045$ ,  $r = -0.368$ ), as well as for the left medial amygdala ( $p = 0.024$ ,  $r = -0.412$ ) and the right lateral amygdala ( $p = 0.006$ ,  $r = -0.487$ ).

As left amygdala shows increased activity for both positive and negative emotions, we also investigated the connectivity of the amygdala sub regions combining all emotions. Thus, we looked at the differences in connectivity of the amygdala, according to SERT availability in the DRN, in the emotions versus fixation contrast without differentiating positive and negative emotions.

## Whole brain gPPI connectivity of the sub regional amygdala

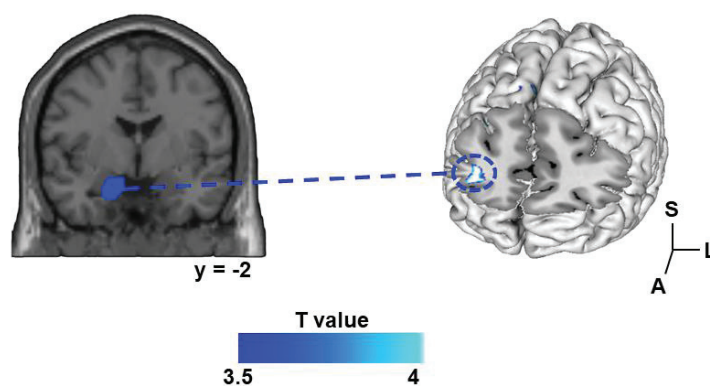
Similar gPPI analyses were conducted to look at differences in connectivity between the fixation and emotions according to SERT availability in the DRN for each of our amygdala ROIs that reveal a significant BOLD signal change in response to facial emotion. We used the SERT availability in the DRN. To do so, we look at the covariation of the connectivity differences between fixation and emotions related to the dorsal raphe SERT availability using the Conn Toolbox. Because we expected negative correlation, the group level inference was performed using a one-sided test, with a height threshold of 0.001 and a cluster level correction of 0.05 corrected for Family Discovery Rate (FDR).

### Effect of SERT availability in the DRN on the functional connectivity of the amygdala related to the processing of emotions compared to fixation.

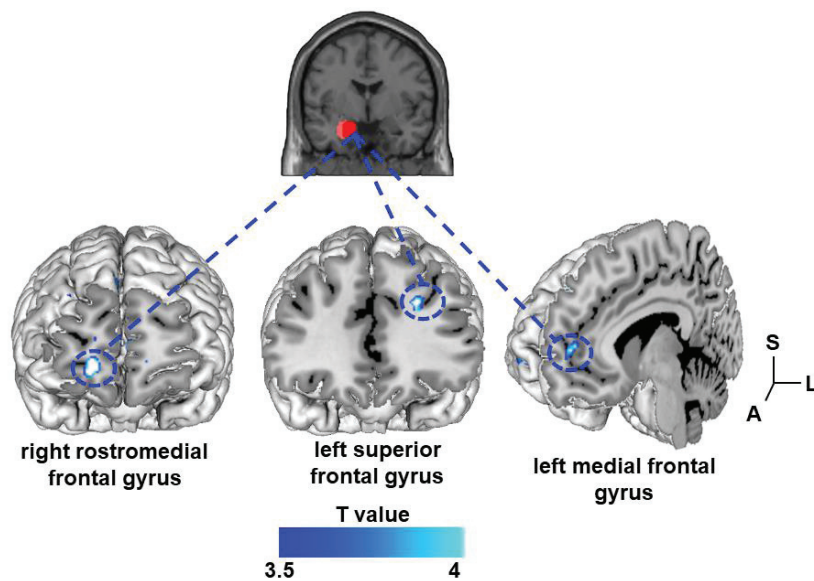
Results for the left lateral amygdala revealed no significant influence of SERT availability in the DRN on functional connectivity.

Results for the right medial amygdala revealed a significant negative correlation between SERT availability in the DRN and the connectivity with the right lateral frontal gyrus ( $x,y,z = 34,40,10$ ;  $t = 4.74$ ); extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ ) (supplementary figure 3).

Results for the left medial amygdala revealed a significant negative correlation between SERT availability in the DRN and the connectivity with the right rostro-medial frontal gyrus ( $x,y,z = 16,62,-6$ ;  $t = 5.09$ ); the left medial frontal gyrus ( $x,y,z = -8,52,4$ ;  $t = 4.16$ ); the left superior frontal gyrus ( $x,y,z = -22,38,28$ ;  $t = 4.68$ ) and finally with the cluster including part of the left thalamus ( $x,y,z = -0,-10,6$ ;  $t = 3.35$ ) and the right thalamus ( $x,y,z = 8,-6,6$ ;  $t = 4.45$ ; extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ ) (supplementary figure 4). All results are summarized in the supplementary table 1.



**Supplementary figure 3: Right amygdala connectivity.** Results represent the negative correlation for the contrast [Emotion>Fixation] when covarying for the level of available serotonergic reuptake transporter from the DRN (sphere represent the peak activity). These results show that the connectivity between the right medial amygdala and the right lateral frontal gyrus ( $x,y,z = 34,40,10$ ;  $t = 4.74$ ) is modulated by the SERT availability level from the dorsal raphe nucleus. Inference level was performed at an extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ .



**Supplementary figure 4: left amygdala connectivity.** Results represent the negative correlation for the contrast [Emotion>Fixation] when covarying for the level of available serotonergic reuptake transporter in the DRN. These results show that the connectivity between the left medial amygdala and prefrontal regions, including the right rostro-medial frontal gyrus ( $x,y,z = 16,62,-6$ ;  $t = 5.09$ ); the left medial frontal cortex ( $x,y,z = -8,52,4$ ;  $t = 4.16$ ) and the left superior frontal gyrus ( $x,y,z = -22,38,28$ ;  $t = 4.68$ ), is modulated by SERT availability level from the DRN. Inference level was performed at an extent cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ .

**Supplementary table 1.** Negative covariation effect of the DRN SERT availability on the amygdala-prefrontal connectivity strength.

	Seed		Peak regions	p-val	p-val	Tvalue
				unc.	FDR	
gPPI analysis	Left amygdala	Medial	16 62 6	<0.001	0.042	4.24
			-8 52 4	0.001	0.042	3.64

			-22 38 28	<0.001	0.042	3.99
			8 6 6	<0.001	0.042	4.45
		<b>Lateral</b>	No significant regions			
	<b>Right amygdala</b>	<b>Medial</b>	34 40 10	<0.001	0.0047	4.03

**Supplementary table 1: Summary of the effect of DRN SERT availability covariation on the amygdala-prefrontal connectivity strength for the contrast [Emotion>fixation].** Significant modulation of the correlation between the amygdala sub regions and prefrontal regions according to DRN SERT availability. Results revealed a decrease in the right medial amygdala connectivity to the right lateral frontal gyrus (x,y,z = 34,40,10; t = 4.74). They also revealed a decrease in the left medial amygdala connectivity to the right rostro-medial frontal gyrus (x,y,z = 16,62,-6; t = 5.09); the left medial frontal cortex (x,y,z = -8,52,4; t = 4.16) and the left superior frontal gyrus (x,y,z = -22,38,28; t = 4.68). No significant modulation of the connectivity by SERT availability from the DRN were observed for the right and left lateral amygdala. All statistical analyses were conducted at the cluster-level threshold of  $p < 0.05$  FDR corrected with an initial cluster-forming threshold; voxel-level uncorrected  $p < 0.001$ .

### **III. Dorsal raphe nucleus SERT availability is related to executive network connectivity**

Serotonin transporter availability is associated to mood and to overall responsiveness towards external stimuli. Moreover, the salience network is known to play a role in the perception of external stimuli and recruitment of relevant cerebral regions in order to adopt an appropriate behavior while executive network play a role in the more sustained memory trace. Here, we investigate the modulation of the network properties by the SERT availability of the dorsal raphe nucleus, using combined PET-MRI and graph theory measures. We revealed that the dorsal raphe SERT availability negatively correlate with the global efficiency of the executive control network, especially in the inferior parietal cortex, while it does not affect the default mode and salience networks. These findings support the hypothesis that the serotonergic system plays a role in the processing and maintaining multiple information in order to accurately navigate within the environment.

## 1. Introduction

The serotonergic system is a widely distributed system (Beliveau et al., 2017) and is involved in many different aspects of our daily behaviors. In particular, it is associated with mood regulation, brain emotional and external stimuli reactivity, learning and motivational processes (Cools et al., 2005, 2008; Crockett et al., 2013; Hariri et al., 2002, 2005; Heinz et al., 2005; Homberg & Lesch, 2011).

Brain is a highly complex system, but it could be divided into different large-scale neurocognitive systems. A brain network is characterized by a concomitant brain pattern of activity, intrinsic functional connectivity and also structural connexons (Angela R. Laird et al., 2017; Greicius et al., 2009; W. W. Seeley et al., 2007; Smith et al., 2009). These systems support a broader cognitive functions and a increasing number of networks has been described (Greicius et al., 2009; W. W. Seeley et al., 2007). Indeed, we know that the salience network selectively recruits brain regions that are needed to appropriately adapt our behavior facing a particular situation and plays a role in habitual behaviors and exogenous attention. This network allows the brain a rapid and short-term adaptation to environment. In contrast the executive network is related to goal-oriented behaviors and longer planification to achieve a specific goal (W. W. Seeley et al., 2007). The executive network, for its part, support endogenous attention, flexibility and memory (Aron, 2008; Badre & Wagner, 2007; W. W. Seeley et al., 2007; Thompson-Schill et al., 2005).

Recently, a novel but promising technic is to investigate the functional connectivity of a network using the graph-theoretical (GT) measures. In fact, it has been demonstrated that a neural network could be seen as a small-world organization (Bullmore & Sporns, 2009). The neural networks are optimized for both integrated and localized information processing while minimizing the wiring costs and maximizing the efficiency of information propagation. More concretely, a small network is defined as having a high clustering coefficient and a low path length (Guye et al., 2010), whereas random networks are defined as having a low clustering coefficient and a low path length. The path length of a network represents the measure of inter-connectedness of the entire network. The network clustering coefficient represents a measure of network locality or coherence. It has been established that the path length is similar to the global efficiency of a network and the clustering coefficient is similar to the local efficiency measure (Latora & Marchiori, 2001). Thus, the concept of efficiency appears to be a good marker to investigate how well the information is exchanged over this network.

The overall distribution of the serotonin projection, make serotonin a good candidate for the regulation of this large brain networks. Recent study investigated the link between level of serotonin and the functional connectivity using graph theory revealed an increase of the connectivity of the brain areas related to both salience network, default mode network or executive network with acute tryptophan depletion (Bär et al., 2020). They also revealed a decrease connectivity of the raphe nuclei with the prefrontal regions under acute tryptophan depletion. Similarly, studies conducted within depressed participants revealed a decrease in functional connectivity between the DRN and prefrontal regions as well as anterior cingulate cortex (Anand



et al., 2019; Weinstein et al., 2016) and severity of the depression has been link to increase SERT availability (Meyer et al., 2004). To our knowledge, no study already investigated the relationship between the SERT availability and the functional connectivity. Increasing our understanding of such relationship may provide novel insights into the biological mechanisms underlying human cognition, as well as how a modulation of SERT availability could sustained maladaptive behaviors.

Here, using combining PET-MRI scanner, we investigate the modulation of the global efficiency from the salience, default mode and executive network using graph theoretical approach. We used predefined networks (Shirer et al., 2012) and the connectivity toolbox to estimates the modulation of the global efficiency by the SERT availability level of the dorsal raphe nucleus. As the SERT availability in the DRN reflect the overall serotonergic activity (Ginovart et al., 2003; Meyer et al., 2004), we tested the hypothesis that inter-individual differences in DRN extracellular 5-HT levels would modulate the network global efficiency. We found that lower level of SERT in the DRN is inversely correlated with the global efficiency of the executive network. These finding provide an important characterization of how the SERT availability of the DRN is engaged in the modulation of the information exchange within the executive control network.

## 2. Methods

### Participants

Thirty healthy volunteers (only males; age range from 19 to 32 years; and mean age (M) 23.4 ± (SD) 2.9) were recruited through a mailing list from the University of Claude Bernard Lyon 1. For inclusion in the study, participants were required to meet the following criteria: french-speaking, right-handed, no current medical treatment, no history of neurological or psychiatric disorders and no auditory, olfactory or visual deficits. Furthermore, volunteers were screened for general MRI contra-indications. A physician conducted medical examinations concerning inclusion criteria such as physical and psychological health. Participants gave their written consent and received monetary compensation for the completion of the study. This study was approved by the Medical Ethics Committee (CPP Sud-Est IV, ID RCB: 2016-A01588-43).

**PET and MRI acquisition were performed simultaneously on a Siemens Biograph mMR.**

### MRI data acquisition

All MRI acquisitions were performed on a 3 Tesla scanner using EPI BOLD sequences and T1 sequences at high resolution. Scans were performed on a PET-MRI Biograph mMR Siemens at the CERMEP Bron. Parameters for the EPI acquisition are the following: single-shot EPI, TR / TE = 2000/25, flip angle 85 °, 39 axial slices interlaced 3 mm thickness gap, FOV = = 192x192x129. A total of 300 volumes were collected over the entire session, in an interleaved ascending manner. An accelerator factor of 2 and a Grappa mode was applied to increase acquisition speed. The first acquisition was done after stabilization of the signal.

Whole-brain high-resolution T1-weighted structural scans consisted of a 3D sagittal T1-weighted sequence. The anatomical volume covered the entire brain using slices of 1-mm thickness (1 x 1 x 1 mm) (repetition time = 2300 ms; echo time = 2.34 ms; flip angle = 8; field of view = 350x263x350 mm; voxel size = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>).

### PET data acquisition

PET data were acquired in list-mode, over 90 min. The acquisition started with the intravenous injection of a bolus of [<sup>11</sup>C]DASB, a radiotracer that binds SERT. Mean [<sup>11</sup>C]DASB injected activity [standard error of the mean (SEM)]. PET data were submitted to list mode motion correction (Reilhac et al., 2018), then rebinned into 24-time frames (variable length frames, 8 x 15s, 3x60s, 5x120s, 1x300s, 7x600s) for dynamic reconstruction. Images were reconstructed using OP-OSEM 3D incorporating the system point spread function using 3 iterations of 21 subsets. Sinograms were corrected for scatter, random, normalization and attenuation (Mérida et al., 2017). Reconstructions were performed with a zoom of 2 yielding a voxel size of 1.04 × 1.04 × 2.08 mm<sup>3</sup> in a matrix of 344 × 344 × 127 voxels. Gaussian post-reconstruction filtering (FWHM=2mm) was applied to PET images.

### PET preprocessing and kinetic modeling

Average PET image was computed for coregistration purpose. Anatomical T1 MPRAGE was co-registered (rigid transform) onto the average PET image. Regional labeling of the structural brain was performed with the Hammersmith 83 regions atlas (Gousias et al., 2008; Hammers et al., 2003). It allowed us to extract regional time activity curve (TACs) based on the subject space, by co-registering the atlas on the subject space. Parametric images of non-displaceable binding potential ( $BP_{ND}$ ) were computed by applying the Simplified Tissue Reference Model (SRTM) (Lammertsma & Hume, 1996) and using cerebellar grey matter as a reference region (assumed to be devoid of SERT transporters (Kish et al., 2005)). These parametric images represent the level of available serotonin transporter. Then, PET images were spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) toolbox procedure (Ashburner, 2007), using the T1 SPM template and resulting in voxels of 2 x 2 x 2 mm.

### **Functional resting state data preprocessing**

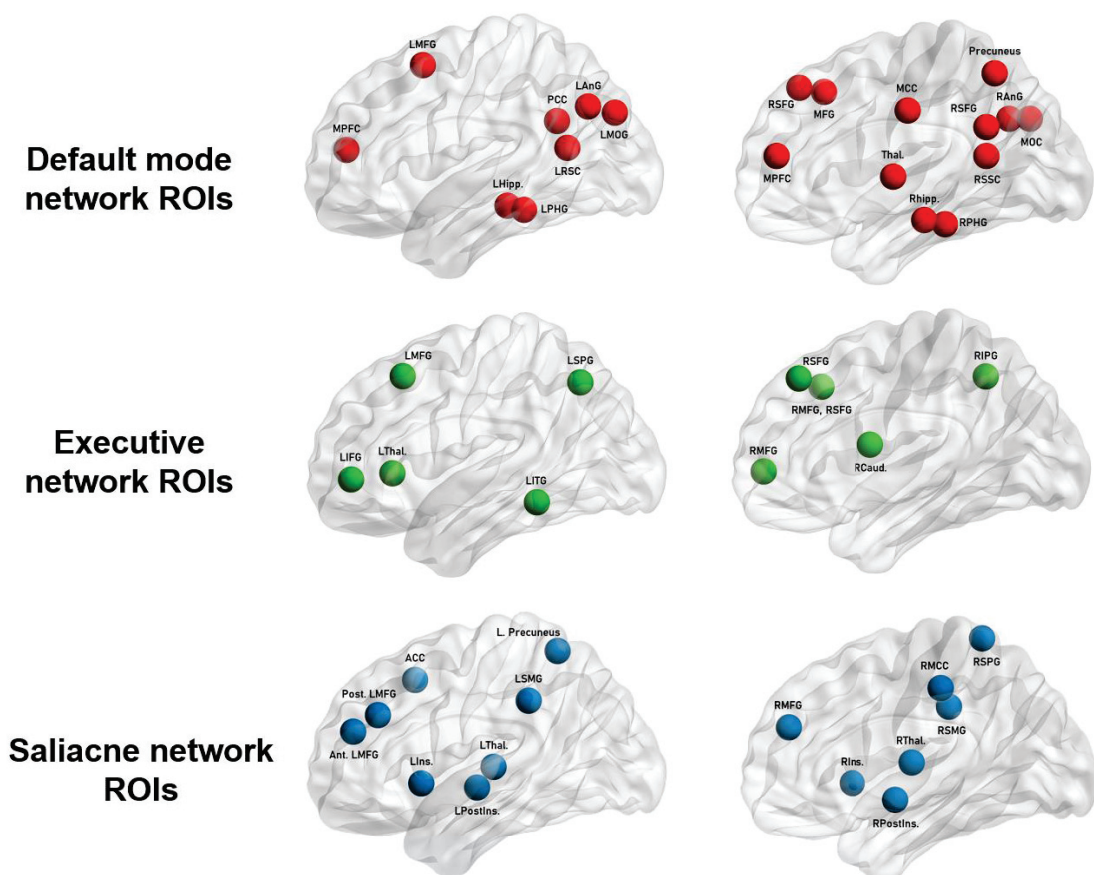
Image analysis was performed using SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)). Time-series images were registered in a 3D space to minimize any effect that could result from participant head-motion. Once DICOMs were imported, functional scans were corrected for slice timing and realigned to the first volume. Structural images were previously co-registered on the average Dynamic PET image computed. Doing so we ensured that our functional images were in the same space as our PET images. Finally, in order to perform group and individual comparisons, EPI Images were co-registered with structural maps and spatially normalized into the standard Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space using DARTEL procedure (The Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) (Ashburner, 2007), using the T1 SPM template and same procedure as the PET parametrical images). Following this, images were spatially smoothed with an 8 mm isotropic full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel using standard procedures in SPM12.

Then, rs-fMRI images were implemented into the Connectivity toolbox, (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). It allowed us to perform denoising of the resting state functional images. This step consists in removing factors that are identified as potential confounding effects for the estimated BOLD signal. They are estimated and removed separately for each voxel and for each subject and functional session, using the Least Squares Method (LSM). The first factor used is the noise related to the physiological parameters. The use of principal component analysis on the noise of a region of interest (white matter and cerebrospinal fluid) added as nuisance regressors in a GLM significantly reduces the temporal standard deviation in resting scans (Behzadi, 2007). Furthermore, the signal from the movements and the primary derivative of these have also been found to be confounding factors (Friston et al. 1995). The images were finally filtered for the frequency bands between 0.008 and 0.09Hz (Hallquist et al., 2013).

### **Network ROIs definition**

Default mode network, executive network and salience networks established in previous study were used as predefined networks (Shirer et al., 2012). Default mode network included the medial prefrontal cortex, the posterior cingulate cortex and the bilateral angular gyrus. Salience network

included the bilateral anterior insula, the anterior cingulate cortex, the bilateral superior prefrontal cortex and the bilateral supramarginal gyri. The executive network included the bilateral superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, angular cortex, the right thalamus, and the right caudate nucleus. It also included bilateral part of the cerebellum cortex. See the supplementary information for the precise network definition (Table S1, Figure 1).



**Figure 1:** Localization of the peak region of interest. Here, regions are represented as nodes, but in fact they are broader regions. A summary of the regions and their anatomical definition is available in the supplementary table S1. Adapted from W. Shirer et al., 2012 ([https://findlab.stanford.edu/functional\\_ROIs.html](https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html))

### Functional connectivity analyses at the single subject level

In order to investigate the connectivity of brain networks and its modulation by SERT levels from the dorsal raphe nucleus, we first used a bivariate regression analysis and weighted the signal by the hemodynamic response function at the single subject level. This allows us to performed group analysis at the second level. For each pair of brain regions, the correlation

between the time series of brain ROIs, representing the functional connectivity network was computed using the Pearson's correlation coefficient to determine the existence of an undirected inter-regional connection.

### Graph theoretical analysis

Initial studies in network neuroscience revealed that brain networks on various spatial scales have similar properties to other biological and non-biological networks, such as the “small-world” property. In order to perform graph theoretical analysis, and look for the covariation effect of SERT level in the dorsal raphe nucleus on global efficiency, we used the analysis path implemented into the CONN toolbox ([www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn), RRID:SCR\_009550) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). A graph is defined as a set of nodes (vertices) linked by connections (edges) and provides an abstract representation of interactions between system's elements. To construct the group adjacency matrix  $A$ , we applied a z-scored transformation to the Pearson correlation coefficient of the associated ROI-to-ROI Correlation (RRC) matrix and keep only elements that had a correlation coefficient above 0.85 (z-scored).

First of all, we investigated global efficiency at the network level or node level. The global efficiency measures the efficiency of information transfer throughout the entire network, how integrated the network is (Latora & Marchiori, 2001). To test for significant effect of the SERT availability at the node level; we used a p value of 0.05. Global efficiency is defined as:

$$GE = \frac{\sum_i GE_i}{N}$$

Where  $GE$  is the global efficiency of the network,  $GE_i$  is the global efficiency of each node  $i$  and  $N$  is the total number of nodes in the network.

Global efficiency of a node represents the regional efficiency for a given node  $i$  and is a measure of how connected the node  $i$  is to all other nodes in the network. To test for significant effect of the SERT availability at the node level; we used a p value of 0.05 corrected for False discovery Rate (FDR). As for network, it represents measures the efficiency of information transfer throughout the node and the others nodes of the network and is defined as:

$$GE_i = \frac{\sum_{i \neq j} 1/D_{i,j}}{N - 1}$$

Where  $GE_i$  is the global efficiency of the network of the node  $i$ ,  $D$  is the shortest-path distance matrix between the node  $i$  and  $j$  and  $N$  is the total number of nodes in the network.

We also investigated two others different metrics of the graph theory that influence global efficiency. The first one is the degree metric. The degree of a node represents the number of direct connections established with other nodes of the network. For a network, it represents the average number of connections of a node within the network.

$$d = \frac{\sum_i d_i}{N}$$

Where  $N$  is the total number of nodes in a graph and  $d$  is the degree of connectedness of each individual node  $d_i$ . For a node, it represents the total connection of the node  $i$  with the others node  $j$  of the region and is defined as:

$$d_i = \sum_j A_{i,j}$$

Where  $A$  is the binarized adjacency matrix of the node  $i$  to the others nodes  $j$ .

$$L = \frac{\sum_i L_i}{N}$$

The second metric we used is the path length. The path length of a network represents the measure of inter-connectedness of the entire network and is defined as:

$$L_i = \frac{\sum_{j \in \Omega_i} D_{i,j}}{N_i - 1}$$

Where  $N$  is the total number of nodes in a graph, and  $L$  is the averages path distance of a graph. The path distance of each node in the graph is the minimum number of edges traversed in an optimal path between them, and is defined as:

Where  $D$  is the shortest-path distance of the matrix for the node  $i$  to the others nodes  $j$ . Similar statistical threshold were used for the statistical analysis, a  $p < 0.05$  for the network level and a  $p < 0.05$  FDR corrected for multiple comparison at the node level.

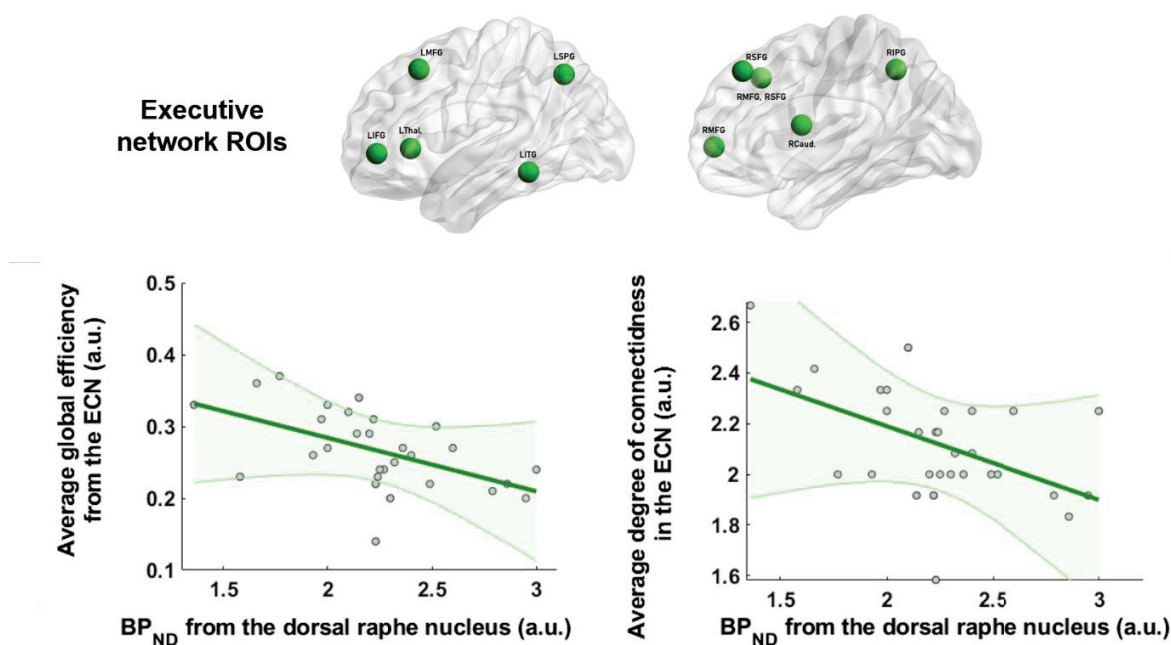


### 3. Results

#### Network metrics

We used the graph theoretical approach to investigate the modulation effect of the SERT level from the dorsal raphe nucleus on the connectivity measures of our three predefined networks. Results revealed no significant modulation of the global efficiency for both the default mode network and the salience network ( $p = 0.07$  and  $p = 0.85$  for the DMN and SN respectively). Network global efficiency from the executive network was significantly negatively correlated with the level of SERT availability from the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.002$ ,  $\beta = -0.07$ ). Higher SERT availability within the DRN is associated to lower global efficiency within the ECN (figure 2).

Concerning the degree and path length metrics, no significant modulation of the SERT availability level was found for the DMN and SN, either for the degree ( $p = 0.10$  and  $p = 0.41$  for the DMN and SN respectively) and for the path length measure ( $p = 0.58$  and  $p = 0.77$  for the DMN and SN respectively). We found a significant decrease of the degree metric with the increase of the SERT availability level from the dorsal raphe nucleus ( $p = 0.004$ ,  $\beta = -0.29$ ). No effect of the SERT availability level was observed on the path length measure in the ECN network.

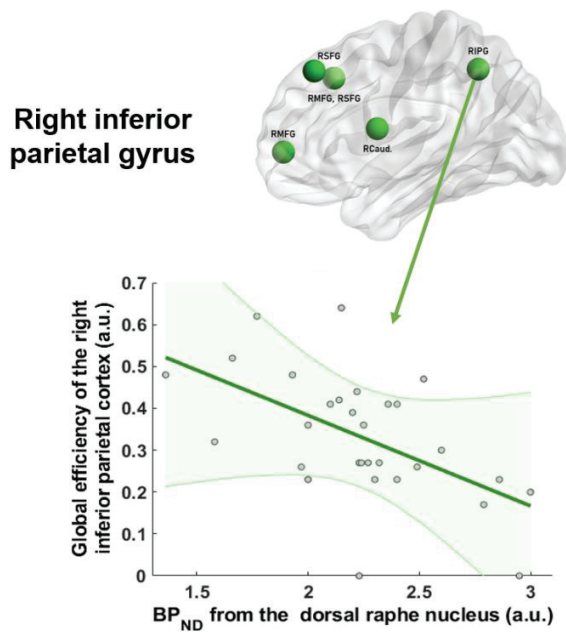


**Figure 2: Modulatory effect of the SERT availability on the global efficiency network.** Correlation between the graph theory metrics (global efficiency and degree) according the entire executive network. Analyses at the network level was significant at  $p < 0.05$ . ECN = executive control network.



## Regional metrics

We then investigated the modulation of the global efficiency in the different nodes of the ECN. It allows us to investigate the contribution of each nodes within the entire network. The only nodes of the executive network which has a significant modulation of the global efficiency according to the SERT availability level of the dorsal raphe nucleus is the right inferior parietal gyrus ( $p = 0.019$  FDR corrected,  $\beta = -0.22$ ) (figure 3). Higher SERT availability within the DRN is associated to lower global efficiency within the right inferior parietal gyrus. This result suggests that the effect on the network is driven by the modulation of the connectivity parameters in the right inferior parietal gyrus.



**Figure 3: Node global efficiency modulation by the SERT availability of the DRN.** Results revealed that the global efficiency of the right inferior parietal gyrus significantly decrease with the increase of SERT availability in the DRN. Analyses at the node level was significant at  $p < 0.05$  False Discovery Rate (FDR) corrected for multiple comparisons.

## 4. Discussion

We investigated the modulation of the functional connectivity by the level of SERT availability from the dorsal raphe nucleus. Using pre-established definitions of the default mode network, the salience network and the executive network, as well as graph theory metric, we observed that a higher availability of SERT availability within the DRN is associated with lower global efficiency within the executive network. We could not link the SERT availability level of the dorsal raphe nucleus to a modulation of the salience network or the default mode network. When investigating the degree of connectedness and the path length of the executive network, we found that only the degree of connectedness is modulated by the level of SERT availability in the DRN, but not the path length. Finally, it appears that the only region affected by the SERT availability level of the DRN is the right inferior parietal gyrus.

This is the first time that network connectivity was investigated as a function of the SERT availability from the DRN. We did not observe any modulation of the salience or default mode network by the SERT availability within the dorsal raphe nucleus. This suggests that within a healthy population, the SN and the DMN information exchange is not modulated by the SERT availability level from the dorsal raphe nucleus. Nevertheless, our results demonstrate a negative correlation between the SERT availability and the connectivity efficiency of ECN. In particular, global efficiency of the inferior parietal gyrus was decreased with increase of SERT availability in the DRN. The DRN has been shown to be part of the DMN, whereas other raphe nuclei were integrated to the ECN (Bär et al., 2016). Here we shown that the SERT availability of the DRN influence the global efficiency of the ECN but not the DMN. Previous studies investigated the connectivity of the dorsal raphe nucleus according to serotonin level, had used both acute tryptophan depletion and supplementation. They found a significant lower connectivity between frontal regions and dorsal raphe nucleus (Bär et al., 2020). They also revealed a significant increase of the of the functional connectivity ROIs included into the DMN, ECN and SN. Whereas global serotonin reduction lead to an overall increase of functional connectivity, the SERT availability of the DRN is link to higher ECN connectivity. It suggests that the SERT availability of the DRN is more important for the connectivity within the ECN than previously established and it suggests that serotonin depletion affect the entire functional connectivity of the brain certainly thought its effect on the others raphe nuclei. Nevertheless, in line with our hypothesis that greater SERT availability reflects a higher serotonin clearance. This could account for the decrease functional connectivity in the ECN observed in our sample.

The executive network supports many functions (Aron, 2008; Badre & Wagner, 2007; W. W. Seeley et al., 2007; Thompson-Schill et al., 2005). All of these functions allow an individual to adapt his behavior and support long term planification. Moreover, the global efficiency modulation observed in the ECN is driven by a modulation of the global efficiency within the right inferior parietal gyrus. The predefined right inferior parietal gyrus includes part of the angular gyrus and posterior supramarginal area. This broad region is involved in endogenous attentional processes, memory processes but is also part of the sensorimotor processing loop (Bunge et al., 2001; Farrer et al., 2008; Kizilirmak et al., 2015; Lunven & Bartolomeo, 2017; Sato et al., 2009; Sirigu et al., 2004)). The parietal cortex, and especially the right side, is thought to integrate memory features

into a multimodal conscious representation that enables the rich and striking subjective re-experiencing of an event and mediates the allocation of top-down attention to specific aspects of the environment, according to the subject's goals (De Schotten et al., 2011). Increased global efficiency of the right inferior parietal gyrus within low dorsal raphe nucleus SERT availability suggests an increase in the information exchange with the other brain region of the ECN compared to high SERT availability. This gain in local efficiency should provide advantages to the individual by increasing voluntary attentional processes but also memory recall. We argue that the higher global efficiency of the inferior parietal gyrus within low SERT availability is an advantageous pattern of information processing, helping low SERT availability individual to accurately integrate and process multiple information to guide behavior.

We acknowledge limitations to our study. First, functional networks were defined using a previous parcellation of the brain (Shirer et al., 2012). This could lead to unspecific definition of the networks compared to a data driven definition approach. Finally we should note that the choice and ordering of the preprocessing steps may affect the extent of final graph measures (Gargouri et al., 2018).

This work is a preliminary analysis of the functional connectivity within the brain network according to the SERT availability in the DRN. Results should be carefully interpreted and further investigation will provide a better understanding of the functional connectivity and the relationship between SERT availability in the DRN and these connectivity patterns. One interesting question to explore is whether the SERT availability of the DRN modulate the segregation of the networks. The segregation measures the reconfiguration of the networks. Using this measure, we could investigate if the SERT availability of the DRN is link to a reconfiguration of the salience network compared to executive network and so could provide evidence of the role of the serotonergic system in the modulation of the short term and long-term decisions.

		Anatomical Location of Functional ROIs	Label	Name
Default Mode Network	Dorsal	Medial Prefrontal Cortex, Anterior Cingulate Cortex, Orbitofrontal Cortex	D1	MPFC
		Left Angular Gyrus	D2	LAnG
		Right Superior Frontal Gyrus	D3	RSFG
		Posterior Cingulate Cortex, Precuneus	D4	PCC
		Midcingulate Cortex	D5	MCC
		Right Angular Gyrus	D6	RAnG
		Left and Right Thalamus	D7	Thal.
		Left Hippocampus	D8	LHipp.
		Right Hippocampus	D9	Rhipp.
	Ventral	Left Retrosplenial Cortex, Posterior Cingulate Cortex	D10	LRSC
		Left Middle Frontal Gyrus	D11	LMFG
		Left Parahippocampal Gyrus	D12	LPHG
		Left Middle Occipital Gyrus	D13	LMOG
		Right Retrosplenial Cortex, Posterior Cingulate Cortex	D14	RRSC
		Precuneus	D15	Precuneus
		Right Superior Frontal Gyrus, Middle Frontal Gyrus	D16	MFG
		Right Parahippocampal Gyrus	D17	RPHG
		Right Angular Gyrus, Middle Occipital Gyrus	D18	MOC
		Right Lobule IX	D19	
Executive Control Network	Left	Left Middle Frontal Gyrus, Superior Frontal Gyrus	E1	LMFG
		Left Inferior Frontal Gyrus, Orbitofrontal Gyrus	E2	LIFG
		Left Superior Parietal Gyrus, Inferior Parietal Gyrus, Precuneus, Angular Gyrus	E3	LSPG
		Left Inferior Temporal Gyrus, Middle Temporal Gyrus	E4	LITG
		Right Crus I	E5	
		Left Thalamus	E6	LThal.
	Right	Right Middle Frontal Gyrus, Right Superior Frontal Gyrus	E7	RMFG, RSFG
		Right Middle Frontal Gyrus	E8	RMFG
		Right Inferior Parietal Gyrus, Supramarginal Gyrus, Angular Gyrus	E9	RIPG
		Right Superior Frontal Gyrus	E10	RSFG
		Left Crus I, Crus II, Lobule VI	E11	
		Right Caudate	E12	RCaud.
Saliience Network	Anterior	Left Middle Frontal Gyrus	S1	Ant. LMFG
		Left Insula	S2	LIns.
		Anterior Cingulate Cortex, Medial Prefrontal Cortex, Supplementary Motor Area	S3	ACC
		Right Middle Frontal Gyrus	S4	RMFG
		Right Insula	S5	RIns.
		Left Lobule VI, Crus I	S6	
		Right Lobule VI, Crus I	S7	
		Left Middle Frontal Gyrus	S8	Post. LMFG
		Left Supramarginal Gyrus, Inferior Parietal Gyrus	S9	LSMG
	Posterior	Left Precuneus	S10	L. Precuneus
		Right Midcingulate Cortex	S11	RMCC
		Right Superior Parietal Gyrus, Precuneus	S12	RSPG
		Right Supramarginal Gyrus, Inferior Parietal Gyrus	S13	RSMG
		Left Thalamus	S14	LThal.
		Lobule VI	S15	
		Left Posterior Insula, Putamen	S16	LPostIns.
		Right Thalamus	S17	RThal.
		Lobule VI	S18	
		Right Posterior Insula	S19	RPostIns.

: summary of the region of interest used to defined the default mode, salience and executive network. They were downloaded from previous study (Shirer et al., 2012).

## **IV. Annexes**

Dans cette partie nous présentons quelques résultats supplémentaires permettant une meilleure vision de l'étude. Ces résultats ne sont pas primordiaux mais apportent quelque petite précision.

	Mean	STD	SEM
<b>Age</b>	23.5	2.8	0.5
<b>BMI</b>	22.07	2.64	1.33
<b>BECK</b>	7.33	7.67	1.33
<b>BAS (total)</b>	48.27	11.32	1.97
drive	10.00	2.44	0.42
fun seeking	6.97	2.43	0.42
reward *	8.33	2.48	0.43
<b>BIS (total)</b>	15.03	4.83	0.84
fillers	7.93	2.15	0.37
<b>STAI (total)</b>	94.57	5.98	1.04
trait	49.43	4.39	0.76
state	45.13	4.01	0.70
<b>Rathus</b>	98.57	8.48	1.48
<b>Social dominance orientation</b>	63.40	12.77	2.22

Tableau 2 : données démographiques de la population

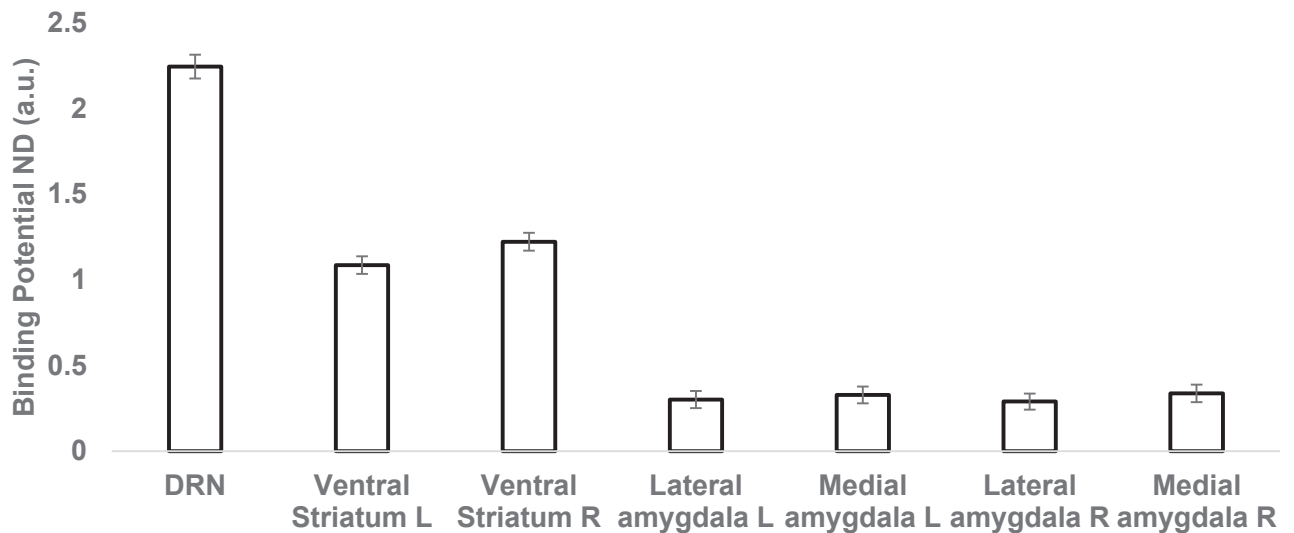


Figure 11 : Potentiel de liaison non déplaçable dans les régions d'intérêt de l'étude. R = hémisphère droit ; L = hémisphère gauche.

## **Chapitre 3. Discussion générale**



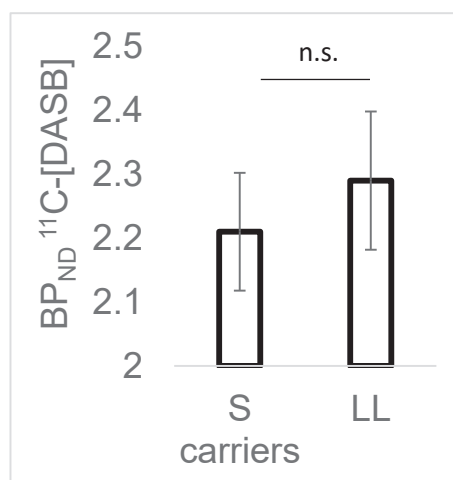
Le travail effectué pendant cette thèse, vise à mieux comprendre le lien existant entre le transporteur de recapture de la sérotonine dans les comportements sociaux. L'utilisation d'une technique d'imagerie IRMf-TEP combinée nous a permis d'obtenir des valeurs de signal d'IRMf et de marquage de TEP avec une plus forte correspondance temporelle. En effet, contrairement aux études précédentes les données acquises proviennent d'un même état physiologique de l'individu.

### Points fort et avantage de l'étude

Le point fort de cette étude est l'acquisition simultanée d'une part du taux de transporteur de recapture de la sérotonine et des activités cérébrales en liens avec le comportement. En ayant laissé le temps au traceur ( $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ ) d'atteindre son site de fixation nous nous sommes assuré que le marquage du transporteur n'avait pas subi de modulations liées à une tâche comportementale. En réalisant cette acquisition simultanée nous nous affranchissons de toutes modulations du taux de transporteur de la sérotonine ou de la réactivité cérébrales qui pourraient survenir lors de deux mesures distinctes.

De plus, en étudiant une population d'individus sains, on s'affranchit des modulations et adaptations indésirable pouvant avoir lieu lors des études du système sérotoninergique utilisant des molécules pharmacologiques ou des régimes visant à moduler le taux de sérotonine. On observe donc le système dans son fonctionnement écologique. Dans cette partie nous réalisons un résumé des résultats et essayons de les intégrer dans une vision générale.

De même, les études génétiques permettent d'établir des liens entre certains allèles impliqués dans le fonctionnement du système sérotoninergique et les comportements. Cependant, de nombreux facteurs peuvent influencer l'expression génétique et donc moduler le phénotype comportemental. Ainsi, certaines études n'ont pas réussi à mettre en évidence un lien entre le taux de transporteur de la sérotonine et la variation génétique de promoteur du transporteur de la sérotonine SLC6A4 (Kobiella et al., 2011; Patkar et al., 2004). Notre étude permet donc d'établir un lien plus direct entre le comportement et la résultante de l'expression génétique, dans notre cas, le taux de transporteur de la sérotonine. Aussi, le génotypage des individus pour le gène SLC6A4 n'a pas révélé de différences significatives entre le taux de transporteur dans le noyau dorsal du raphé entre les individus porteurs de l'allèle court « S » et les homozygotes LL Figure 12. Nous pouvons cependant noter qu'au vu du petit effectif, l'effet n'est pas suffisamment puissant pour être visible dans notre étude. De plus il faut savoir qu'il existe différentes variantes de l'allèle long « L ». Il a été démontré que le variant « L<sub>G</sub> » de l'allèle « L » s'apparente au variant court « S » dans l'efficacité transcriptionnelle (Heils et al., 1996; K.-P. et al. Lesch, 1996). Il n'est pas exclu que des individus porteurs de l'allèle long



**Figure 12: BP<sub>ND</sub> of the dorsal raphe nucleus according to the SLC6A4 genotype. No significant differences observed ( $p = 0.43$ ).**

« L<sub>G</sub> » soit inclus dans le groupe. On peut noter au passage que la polymorphisme génétique associé au transporteur de la sérotonine n'affecte pas la fixation du traceur (Murthy et al., 2010).

Un autre point fort de l'étude présentée est qu'elle permet la réplication d'une partie des résultats obtenus dans une précédente étude. Ainsi, comme précédemment, le striatum ventral et le vmPFC réagissent différemment aux victoires et défaites. Nous répliquons aussi le fait que le cortex préfrontal ventromédial implémente l'encodage de l'erreur de prédiction qui permet la mise à jour de la valeur de l'opposant. On a donc confirmation de l'implication de ces régions lors de la compétition sociale, à la fois pour l'intégration des résultats obtenus au niveau du striatum, et pour leur rôle computationnel dans l'encodage des erreurs de prédiction pour le cortex préfrontale ventromédial et le striatum. Cependant une différence importante est le modèle utilisé pour estimer les données. Notre modèle est un modèle avec un seul paramètre d'apprentissage et non deux (un pour les victoires et un pour les défaites). De plus, le paramètre de température est dans notre étude contraint dans un ensemble de valeurs positives. Nous avons décidé préalablement à l'étude de contraindre ce paramètre car nous voulions nous rapprocher des paramètres qui ont été utilisés pour modéliser le comportement en condition sociale. C'est donc un choix a priori, mais il reste contestable. On peut tout de même noter qu'un paramètre de température proche de 0 dans notre étude correspond à des personnes très exploratives ou bien compétitive. Ce résultat est discuté plus largement dans le reste de la discussion.

### **Résumé des résultats**

Pour résumer les nouveaux résultats obtenus, la disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le noyau dorsal du raphé est liée au processus d'apprentissage de la dominance sociale par compétition. Son taux corrèle avec l'activité cérébrale liée à la valeur des récompenses attendues par l'individu lors de la réception d'une récompense. Elle est également en lien avec l'appréciation de confiance des individus dans leur probabilité de succès aussi bien en contexte sociale qu'en contexte non social (Chapitre 2.I). Ainsi plus la disponibilité en transporteur est grande dans le noyau dorsal du raphé, plus l'activité cérébrales liée à la valeur attendue est fort dans le striatum ventral et plus les individus sont sur confiant en leur chance de victoire. Cette disponibilité en transporteur est également en lien avec l'activité de l'amygdale face aux émotions et module la connectivité fronto-amygdalienne lors du traitement de ces informations (Chapitre 2.II). Enfin, il semble que la modulation de la connectivité fonctionnelle des réseaux du mode par défaut et de la saillance ne soit pas affectée. Cependant, la connectivité fonctionnelle du réseau exécutif est-elle modulée par le niveau de disponibilité du transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé (Chapitre 2.III). On observe alors une diminution de l'efficacité globale de ce réseau en lien avec une augmentation de la disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé. C'est-à-dire que la communication des informations est moins efficace au sein du réseau exécutif chez les individus ayant une plus grande disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le raphé.

### **Interprétation générale : le taux de transporteur libre du noyau du raphé un marqueur de la réactivité**

Comme nous l'avons détaillé lors de l'introduction, le marquage du transporteur de la sérotonine par le [<sup>11</sup>C]DASB permet d'obtenir le taux de transporteur de la sérotonine disponible

uniquement. Aux vus des résultats présentés, il semble que le taux de transporteur de la sérotonine disponible soit en lien avec la réactivité et l'adaptabilité des individus vis-à-vis des stimuli extérieurs dans un contexte social.

On voit donc qu'une plus grande disponibilité en transporteur est en lien avec une plus grande vitesse d'apprentissage. Ces résultats nous indiquent que dans un contexte social, le transporteur de la sérotonine module l'adaptabilité de l'individu à son environnement social. Comme nous l'avons démontré, la disponibilité en transporteur dans le noyau dorsal du raphé est un bon prédicteur de la vitesse d'apprentissage lors d'une compétition sociale. Aussi la disponibilité en transporteur dans le noyau dorsal du raphé (mais également en au niveau du noyau accumbens) corrèle avec l'activité liée à la valeur de l'opposant au sein du noyau accumbens, valeur qui dans le cadre d'un apprentissage par renforcement de type Q-learning est le reflet des récompenses attendues. Cette valeur peut également être vue comme l'historique des erreurs de prédictions pour un choix donné et donc les récompenses attendues. Ainsi contrairement à la dopamine qui participe à l'encodage de l'erreur de prédiction, la sérotonine elle joue un rôle dans un traçage sur le plus long terme des valeurs. Nous n'avons pas retrouvé de tels résultats avec la tâche non sociale. Une explication possible de ce non résultats est que dans le contexte social ou le résultat est moins prédictible par nature, l'individu a besoin d'un meilleur encodage du contexte. Il n'est cependant pas exclu que la disponibilité en transporteur libre dans le noyau dorsal du raphé soit en lien uniquement avec la valeur des récompenses attendues dans un contexte social. On ne peut pas exclure le fait que les tâches comportementales de compétition et d'apprentissage non social ne soient pas identiques ce qui pourrait également expliquer cette différence. L'encodage de la valeur attendue des récompenses dans la condition sociale peut aussi être mis en parallèle de l'impact de la sérotonine sur les comportements de patience observés chez le rongeur (McDannald, 2015; K. Miyazaki et al., 2012, 2018; K. W. Miyazaki et al., 2014) et également appuyé par une étude chez l'homme (McDannald, 2015). On peut penser que les effets observés chez le rongeur soient en partie dû à un plus fort signal de cette même valeur ce qui entraînerait une augmentation de la patience ou de l'attente pour la récompense espérée. En participant à l'encodage de la valeur de l'option dans lequel l'individu est, la sérotonine modulerait au niveau comportemental la patience et ou l'attente pour de plus fortes récompenses. On ne peut pas conclure directement sur un effet de la sérotonine sur l'encodage de la valeur attendue, mais on a ici un indice quant au rôle du système sérotoninergique sur la modulation de l'activité cérébrale liée à cette valeur. Au vu de nos données on peut penser que la sérotonine facilite les comportements optimaux à plus long terme. Nous pouvons relier ce résultat au résultat préliminaire obtenu dans notre troisième axe de thèse. En effet la plus faible disponibilité en transporteur augmente l'efficacité globale de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau du contrôle exécutif qui lui est impliqué dans les processus de planification sur le long terme.

De plus, comme suggéré par Katsuhiko Miyazaki en 2018, la sérotonine serait en lien avec le niveau de confiance en la réception de la récompense. Dans notre étude, plus la disponibilité en transporteur est importante, plus les participants étaient confiants en leur chance de victoire, voire sur confiants et surestimaient leurs chances de succès. Cela paraît contradictoire à première vue. Cependant, il s'agit dans notre cas que d'une confiance subjective et non pas d'attente. Nous démontrons ici que la confiance subjective en la réussite est en lien avec le niveau de transporteur

de la sérotonine disponible dans le noyau du raphé. Plus la disponibilité en transporteur est grande dans le noyau dorsal du raphé, plus les individus sont biaisés dans leur notation de confiance notamment lorsqu'ils sont contre l'opposant le plus fort. Une récente étude a mise en lien le tempérament anxieux des individus, leur réactivité face au stress et son effet sur la confiance des individus (Goette et al., 2015). Dans notre étude, il n'y a pas de corrélation entre le niveau d'anxiété et la notation de confiance. Cependant on peut penser que les individus avec un plus faible taux de transporteur disponible dans le noyau du raphé, et pour qui l'activité du striatum ventral en lien avec de la valeur attendue est plus importante, ont une meilleure appréciation de leur chance de victoire et donc une notation plus précise lors du rating. Ainsi plus la disponibilité est faible, plus les individus ont une notation qui correspond à leurs chances réelles de succès en condition de compétition tandis que les individus ayant une plus grande disponibilité en transporteur dans le noyau du raphé surestiment leurs chances de succès. De façon intéressante ce lien entre la notation de confiance et le taux de transporteur disponible dans le noyau du raphé est également observable en condition non sociale, bien que nous ne retrouvions pas de lien entre l'activité cérébrale liée à la valeur attendue au moment de la réception des récompense et pertes dans la partie non sociale.

La disponibilité en transporteur est également en lien avec la vitesse d'apprentissage des individus dans le contexte social. Ainsi plus la disponibilité au niveau du raphé est grande, plus l'individu apprend rapidement à identifier la valeur des opposants qui lui font face. Là aussi on peut rapprocher ce résultat à celui obtenue dans la troisième partie de cette thèse, qui est qu'une plus faible disponibilité en transporteur permet un meilleur transfert de l'information dans le réseau du contrôle exécutif, et ce particulièrement dans le lobule inférieur pariétal. Cette région est impliquée dans les processus de l'attention dirigée et de navigation dans un environnement, mais l'est également dans la rétention d'information et de perception des intentions d'autrui. Ce résultat renforce l'idée selon laquelle la disponibilité en transporteur libre est associée à une plus grande adaptabilité des individus comme le laisse penser une vitesse d'apprentissage plus élevée. Aussi, si l'on reprend les résultats issus de la modélisation. Les individus ayant une faible disponibilité en transporteur ont un plus grand paramètre alpha (représentant la vitesse d'apprentissage). De plus il existe un fort lien entre ce paramètre et le paramètre beta, qui correspond lui à une plus grande exploration. D'après la revue de Zhang et collaborateurs, la combinaison d'un grand paramètre alpha et un petit paramètre beta n'est pas optimale dans un contexte peu volatile ou les probabilités de récompense n'évoluent pas au cours du temps. Cette tendance suggère que les individus ayant un faible taux de transporteur libre dans le noyau du raphé ont un comportement moins optimal dans leurs comportements sociaux car ils sélectionnent moins souvent l'opposant leur apportant le plus de victoire. Cependant si le contexte est volatile, cette combinaison est alors optimale car elle permet à l'individu de s'adapter très rapidement à son environnement même si celui-ci est changeant. Nous ne retrouvons pas de lien direct entre le taux de transporteur de la sérotonine dans le noyau dorsal du raphé et le paramètre d'exploration. Il reste donc difficile de conclure sur un rôle du système sérotoninergique sur ce paramètre. De plus notre étude a mise en évidence une corrélation positive entre l'activité liées aux défaites dans le striatum ventral et le taux de disponibilité en transporteur de la sérotonine dans le noyau du raphé. Cette corrélation peut en partie expliquer pourquoi les individus apprendraient plus rapidement. Ce résultat souligne surtout la grande complexité du



uniquement sous régulation sérotoninergique. D'autres neurotransmetteur sont également impliqués (Lavolette, 2007; Takahashi et al., 2005). De plus il est très probable que cette réactivité ait été conditionnée par le temps. Ce qui pourrait explique que chez des individus sain la mesure de l'anxiété soit corrélée uniquement à l'amygdale et non pas à la disponibilité en transporteur de la sérotonine. Un tel lien entre le niveau d'anxiété et le l'activité de l'amygdale face aux émotions nous permet de conclure que l'activité de l'amygdale est un meilleur marqueur neuronal du niveau d'anxiété que le taux de transporteur de la sérotonine. Il apparait cependant que dans les troubles de l'anxiété il y a une perturbation du taux de transporteur avec un augmentation de la disponibilité en transporteur (Frick et al., 2015b; Hjorth et al., 2019). Cette perturbation affecte aussi bien des régions limbiques que le noyau dorsal du raphé. Il n'est pas impossible que cette perturbation chez des individus sains anxieux les plongent dans une forme pathologique d'anxiété. Enfin cette disponibilité régule aussi la connectivité entre l'amygdale et les régions préfrontales dorsolatérales. Des études récentes ont démontrées l'importance de la connectivité amygdale cortex préfrontal en lien avec l'anxiété (Demenescu et al., 2013; Vytal et al., 2014). Il apparait que le taux de transporteur de la sérotonine soit alors important pour la boucle de contrôle entre le cortex préfrontal et l'amygdale. Cette relation suggère que les individus ayant un faible taux de transporteur de la sérotonine exerce un plus grand contrôle par les régions préfrontales sur la perception des émotions. Le résultat ne nous indique pas le sens de cette connectivité, mais il est raisonnable de penser que les régions préfrontales exercent un retour sur les régions limbiques. Des analyses causales de connectivité nous permettrons de déterminer les sens de cette connectivité.

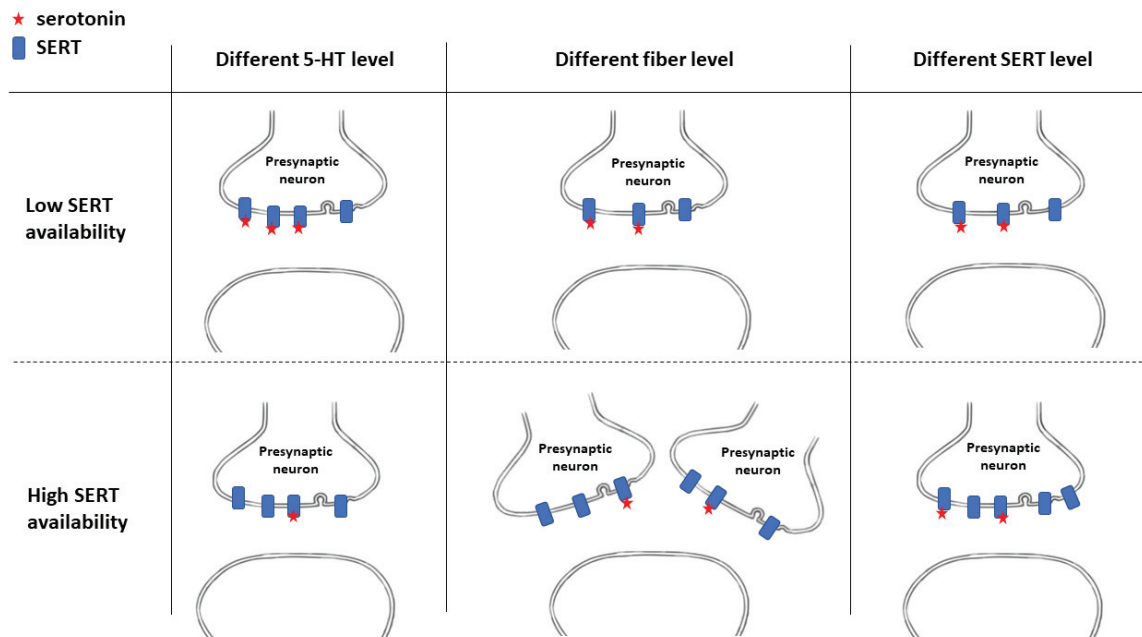
### **Limitations**

Une des premières limitations de ce projet est qu'il n'inclut que des hommes. Bien qu'il existe certaines publications démontrant des différences entre les femmes et les hommes, nous pensons que nos résultats sont aussi observables chez les femmes. Nous avons récemment récolte des donnés sur une tache de compétition comparable à celle utilisée dans cette thèse chez des sujets sains hommes et femmes. Une étude préliminaire de ces données nous permet de dire que les comportements de compétition ne sont pas différents entre les hommes et femmes. Aussi, cette même étude vise à mieux comprendre l'impact du stress sur ce comportement de compétition. Il semblerait alors que les deux sexes ne réagissent pas de façon équivalente face au stress.

Une deuxième limite de ce projet est la mesure de l'activité sérotoninergique. En effet on mesure une activité moyenne car nous n'avons qu'une valeur par individu. Il serait intéressant de pouvoir suivre dynamiquement l'activité et la libération de sérotonine dans la fente synaptique afin de confirmer que cette libération participe à l'encodage de la valeur des récompenses attendues. De plus, l'interprétation que nous faisons est que plus la disponibilité en transporteur de la sérotonine est élevée, moins le système sérotoninergique est actif. Or, il faut nuancer ces propos car une variation en disponibilité de transporteur de la sérotonine peut être lie à différents facteurs Figure 14. Cependant, cela souligne l'importance du ratio entre le taux de transporteur et leur occupation et non pas simplement du taux de sérotonine ou de transporteur pris séparément.



Enfin, les résultats sont pour la plupart de nature corrélationnelle. Or, une corrélation n'est pas une preuve de causalité et il est possible que certaines corrélations soient le reflet d'un médiateur plus que d'une cause, voire dans le cas extrême (5% de risque) le fruit du hasard. Cependant, notre travail s'intègre bien dans la littérature et nous avons scrupuleusement suivie toutes les règles statistiques pour minimiser la probabilité que ces résultats soient le fruit du hasard.



**Figure 14: Possible interprétation du niveau de  $BP_{ND}$  marqué à l'aide du  $^{11}CDASB$ . Le traceur utilisé ne marque que le taux de transporteur de la sérotonine libre. Ce taux peut être affecté par le taux de sérotonine, le taux de fibre sérotoninergique ou encore le taux d'expression du transporteur lui-même.**

## Perspective

Pour comprendre plus en détail le rôle du système sérotoninergique sur le comportement de compétition sociale, il serait intéressant de moduler ce taux en ajoutant des inhibiteurs de recapture de la sérotonine contre placebo par exemple. On s'attendrait à ce que les personnes ayant reçu les ISRS aient un paramètre d'apprentissage plus grand que le groupe contrôle sous placebo. Aussi nous pourrions confirmer la tendance que nous observons pour la compétitivité. Les individus sous ISRS choisiraient plus souvent les opposants les plus forts pour les défaire. Il serait également intéressant d'utiliser un environnement social volatile ou les individus les plus fort ne le sont pas toujours. En combinant une telle étude avec un dosage du taux de sérotonine sanguine ont auraient ainsi un indice quant au rôle de la régulation sérotoninergique sur l'apprentissage de la hiérarchie dans un environnement volatile ce qui nous permettrait également



de confirmer le fait que des individus ayant plus de sérotonine sont plus adaptable à leur environnement social.

### **Conclusion**

La disponibilité en transporteur dans le noyau dorsal du raphé est en lien avec les comportements sociaux. Une plus faible disponibilité en transporteur au niveau du noyau dorsal du raphé est associée à un apprentissage plus rapide en condition social, est en lien avec une plus forte activité de l'amygdale et la connectivité fronto-amygdalienne à la visualisation d'émotions faciales et une plus grande efficacité d'échange des informations dans le réseau exécutif. Il semblerait donc qu'une plus faible disponibilité en transporteur au niveau du noyau dorsal du raphé soit associée à une plus grande réactivité et adaptabilité à son environnement social. On peut nuancer légèrement ce propos en supposant que les individus ayant un plus faible taux de transporteur sont plus réactifs aux émotions faciales, ce qui peut être une susceptibilité à l'anxiété. Comme bien souvent, il s'agit alors d'une balance entre avantages et inconvénients.

## Références

- Aan Het Rot, M., Moskowitz, D. S., Pinard, G., & Young, S. N. (2006). Social behaviour and mood in everyday life: The effects of tryptophan in quarrelsome individuals. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31(4), 253–262.
- Afif, A., Minotti, L., Kahane, P., & Hoffmann, D. (2010). Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*, 51(11), 2305–2315. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x>
- Anand, A., Jones, S. E., Lowe, M., Karne, H., & Koirala, P. (2019). Resting state functional connectivity of dorsal raphe nucleus and ventral tegmental area in medication-free young adults with major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 10(JAN), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00765>
- Angela R. Laird, Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., & Fox, P. T. (2017). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Washington, DC: APA, Guideline Development Panel for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Adults.*, 23(12), 139. <https://doi.org/10.1162/jocn>
- Apps, M. A. J., & Sallet, J. (2017). Social Learning in the Medial Prefrontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, xx, 9–10. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.01.008>
- Aron, A. R. (2008). Progress in executive-function research: From tasks to functions to regions to networks. *Current Directions in Psychological Science*, 17(2), 124–129. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00561.x>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Baas, D., Aleman, A., & Kahn, R. S. (2004). Lateralization of amygdala activation: A systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, 45(2), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.004>
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13), 2883–2901. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015>
- Ball, T. M., Ramsawh, H. J., Campbell-Sills, L., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2015). *Prefrontal Dysfunction during Emotion Regulation in Generalized Anxiety and Panic Disorder*. 43(7), 1475–1486. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002383>.Prefrontal
- Bang, D., Kishida, K. T., Lohrenz, T., Tatter, S. B., Fleming, S. M., Montague, P. R., Bang, D., Kishida, K. T., Lohrenz, T., White, J. P., Laxton, A. W., & Tatter, S. B. (2020). Article Sub-second Dopamine and Serotonin Signaling in Human Striatum during Perceptual Decision-Making Sub-second Dopamine and Serotonin Signaling in Human Striatum during Perceptual Decision-Making. *Neuron*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.015>
- Bär, K. J., De la Cruz, F., Schumann, A., Koehler, S., Sauer, H., Critchley, H., & Wagner, G. (2016). Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *NeuroImage*, 134, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.071>
- Bär, K. J., Köhler, S., Cruz, F. de la, Schumann, A., Zepf, F. D., & Wagner, G. (2020). Functional

- consequences of acute tryptophan depletion on raphe nuclei connectivity and network organization in healthy women. *NeuroImage*, 207, 116362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116362>
- Barbas, H. (2007). Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *Journal of Anatomy*, 211(2), 237–249. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00777.x>
- Bayer, H. M., & Glimcher, P. W. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, 47(1), 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.020>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1960). *An Inventory for Measuring Depression The difficulties inherent in obtaining*. 561–571.
- Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., & Rushworth, M. F. S. (2009). The computation of social behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5931), 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1169694>
- Behzadi. (2007). *A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based fMRI*. 37(1), 90–101.
- Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P. M., Svarer, C., Greve, D. N., & Knudsen, G. M. (2017). A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *Journal of Neuroscience*, 37(1), 120–128. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>
- Benedek, M., Jauk, E., Beaty, R. E., Fink, A., Koschutnig, K., & Neubauer, A. C. (2016). Brain mechanisms associated with internally directed attention and self-generated thought. *Scientific Reports*, 6(October 2015), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep22959>
- Berlin, H. A., Rolls, E. T., & Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 127(5), 1108–1126. <https://doi.org/10.1093/brain/awh135>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309–369. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)
- Bilderbeck, A. C., Brown, G. D. A., Read, J., Woolrich, M., Cowen, P. J., Behrens, T. E. J., & Rogers, R. D. (2014). Serotonin and Social Norms: Tryptophan Depletion Impairs Social Comparison and Leads to Resource Depletion in a Multiplayer Harvesting Game. *Psychological Science*, 25(7), 1303–1313. <https://doi.org/10.1177/0956797614527830>
- Bishop, S. J. (2004). State Anxiety Modulation of the Amygdala Response to Unattended Threat-Related Stimuli. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10364–10368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-04.2004>
- Blier, P., & Montigny, C. de. (1999). Serotonin and Drug-Induced Therapeutic Responses in Major Depression, Obsessive – Compulsive and Panic Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 99, 15–20.
- Brett, M., Anton, J.-L. L., Valabregue, R. & Poline, J.-B. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *NeuroImage* 16, 1140 (2002)
- Bobes, M. A., Ostrosky, F., Diaz, K., Romero, C., Borja, K., Santos, Y., & Valdés-Sosa, M. (2013). Linkage of functional and structural anomalies in the left amygdala of reactive-aggressive

- men. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(8), 928–936.  
<https://doi.org/10.1093/scan/nss101>
- Boureau, Y. L., & Dayan, P. (2011a). Opponency revisited: Competition and cooperation between dopamine and serotonin. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 74–97.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2010.151>
- Boureau, Y. L., & Dayan, P. (2011b). Opponency revisited: Competition and cooperation between dopamine and serotonin. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 74–97.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2010.151>
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wage, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Webe, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981–2990.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186–198.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124(10), 2074–2086.  
<https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2074>
- Canli, T., & Lesch, K.-P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103–1109.  
<https://doi.org/10.1038/nn1964>
- Carlson, J. M., Greenberg, T., & Mujica-Parodi, L. R. (2010). Blind rage? Heightened anger is associated with altered amygdala responses to masked and unmasked fearful faces. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 182(3), 281–283.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.02.001>
- Carver, C. S., & Harmon-Jones, E. (2009). Anger Is an Approach-Related Affect: Evidence and Implications. *Psychological Bulletin*, 135(2), 183–204. <https://doi.org/10.1037/a0013965>
- Carver, C. S., & White, T. L. (2005). Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scales. *Current History*, 104(685), 380–389. <https://doi.org/10.1525/curh.2005.104.685.380>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. L., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389.  
<https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Challis, C., & Berton, O. (2015). *Top-down control of serotonin systems by the prefrontal cortex: a Path Towards Restored Socioemotional Function in Depression*. 6(7), 1040–1054.  
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00007>
- Challis, C., Boulden, J., Veerakumar, A., Espallergues, J., Vassoler, F. M., Christopher Pierce, R., Beck, S. G., & Berton, O. (2013). Raphe GABAergic neurons mediate the acquisition of avoidance after social defeat. *Journal of Neuroscience*, 33(35), 13978–13988.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2383-13.2013>

- Charpentier, C. J., De Martino, B., Sim, A. L., Sharot, T., & Roiser, J. P. (2016). Emotion-induced loss aversion and striatal-amygdala coupling in low-anxious individuals. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(4), 569–579. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv139>
- Chiao, J. Y. (2010). Neural basis of social status hierarchy across species. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(6), 803–809. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.08.006>
- Cohen, J. D., Daw, N., Engelhardt, B., Hasson, U., Li, K., Niv, Y., Norman, K. A., Pillow, J., Ramadge, P. J., Turk-Browne, N. B., & Willke, T. L. (2017). Computational approaches to fMRI analysis. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 304–313. <https://doi.org/10.1038/nn.4499>
- Cohen, J. Y., Amoroso, M. W., & Uchida, N. (2015). Serotonergic neurons signal reward and punishment on multiple timescales. *eLife*, *2015*(4), 1–25. <https://doi.org/10.7554/eLife.06346>
- Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M., & Northoff, G. (2020). Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, *25*(1), 82–93. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>
- Cools, R., Blackwell, A., Clark, L., Menzies, L., Cox, S., & Robbins, T. W. (2005). Tryptophan depletion disrupts the motivational guidance of goal-directed behavior as a function of trait impulsivity. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(7), 1362–1373. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300704>
- Cools, R., Nakamura, K., & Daw, N. D. (2011). Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 98–113. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.121>
- Cools, R., Roberts, A. C., & Robbins, T. W. (2008). Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.10.011>
- Cornsweet, T. N. (1962). The staircase-method in psychophysics. *The American Journal of Psychology*, *75*, 485–491. <https://doi.org/10.2307/1419876>
- Craig. (1986). *MEASURING SOCIAL BEHAVIOR: SOCIAL DOMINANCE*. 1, 430–439.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Informatics for Health and Social Care*, *20*(4), 281–302. <https://doi.org/10.3109/14639239509024284>
- Craig, I. W., & Halton, K. E. (2009). Genetics of human aggressive behaviour. *Human Genetics*, *126*(1), 101–113. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0695-9>
- Crockett, M. J., Apergis-Schoute, A., Herrmann, B., Lieberman, M., Müller, U., Robbins, T. W., & Clark, L. (2013). Serotonin modulates striatal responses to fairness and retaliation in humans. *Journal of Neuroscience*, *33*(8), 3505–3513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2761-12.2013>
- Crockett, M. J., Clark, L., Apergis-Schoute, A. M., Morein-Zamir, S., & Robbins, T. W. (2012). Serotonin modulates the effects of pavlovian aversive predictions on response vigor. *Neuropsychopharmacology*, *37*(10), 2244–2252. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.75>
- Crockett, M. J., Clark, L., & Robbins, T. W. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral



- inhibition and aversion: Acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11993–11999. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2513-09.2009>
- Dabbs, James & Dabbs, Mary. (2012). Heroes, rogues, and lovers: Testosterone and behavior.
- Da Silva, J. A., Tecuapetla, F., Paixão, V., & Costa, R. M. (2018). Dopamine neuron activity before action initiation gates and invigorates future movements. *Nature*, 554(7691), 244–248. <https://doi.org/10.1038/nature25457>
- Dalgleish, T. (2004). *The Emotional brain*. 5(July), 252–256.
- Daunizeau, J., Adam, V., & Rigoux, L. (2014). VBA: A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. *PLoS Computational Biology*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003441>
- David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*, 42(3), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>
- Daw, N. D., Kakade, S., & Dayan, P. (2002). Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*, 15(4–6), 603–616. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(02\)00052-7](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(02)00052-7)
- Dayan, P. (2012). Twenty-Five Lessons from Computational Neuromodulation. *Neuron*, 76(1), 240–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.027>
- Dayan, P., & Huys, Q. J. M. (2008). Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS Computational Biology*, 4(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0040004>
- De Martino, B., Camerer, C. F., & Adolphs, R. (2010). Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(8), 3788–3792. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910230107>
- De Martino, B., Fleming, S. M., Garrett, N., & Dolan, R. J. (2013). Confidence in value-based choice. *Nature Neuroscience*, 16(1), 105–110. <https://doi.org/10.1038/nn.3279>
- De Schotten, M. T., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G. M., & Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14(10), 1245–1246. <https://doi.org/10.1038/nn.2905>
- Demenescu, L. R., Kortekaas, R., Cremers, H. R., Renken, R. J., van Tol, M. J., van der Wee, N. J. A., Veltman, D. J., den Boer, J. A., Roelofs, K., & Aleman, A. (2013). Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1024–1031. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.020>
- Denny, B. T., Kober, H., Wager, T. D., & Ochsner, K. N. (2012). A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies of Self- and Other Judgments Reveals a Spatial Gradient for Mentalizing in Medial Prefrontal Cortex. 1742–1752.
- DenOuden, H. E. M., Daw, N. D., Fernandez, G., Elshout, J. A., Rijpkema, M., Hoogman, M., Franke, B., & Cools, R. (2013). Dissociable Effects of Dopamine and Serotonin on Reversal Learning. *Neuron*, 80(4), 1090–1100. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.030>

- Diederer, K. M. J., Ziauddeen, H., Vestergaard, M. D., Spencer, T., Schultz, W., & Fletcher, P. C. (2017). Dopamine modulates adaptive prediction error coding in the human midbrain and striatum. *Journal of Neuroscience*, *37*(7), 1708–1720. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1979-16.2016>
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the Prefrontal Cortex : An Integrative Review Challenges in Understanding the Role of the PFC in Emotion. *Psychological Bulletin*, *143*(10), 1033–1081.
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). Social reward requires coordinated activity of accumbens oxytocin and 5HT. *Nature Communications*, *176*(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Domenech, P., Redouté, J., Koechlin, E., & Dreher, J. C. (2018). The Neuro-Computational Architecture of Value-Based Selection in the Human Brain. *Cerebral Cortex*, *28*(2), 585–601. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw396>
- Drabant, E. M., Ramel, W., Edge, M. D., Hyde, L. W., Kuo, J. R., Goldin, P. R., Hariri, A. R., & Gross, J. J. (2012). Neural mechanisms underlying 5-HTTLPR-related sensitivity to acute stress. *American Journal of Psychiatry*, *169*(4), 397–405. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111699>
- Drabe, M., Rullmann, M., Luthardt, J., Boettcher, Y., Regenthal, R., Ploetz, T., Becker, G. A., Patt, M., Schinke, C., Bergh, F. T., Zientek, F., Hilbert, A., Bresch, A., Fenske, W., Hankir, M. K., Sabri, O., & Hesse, S. (2017). Serotonin transporter gene promoter methylation status correlates with in vivo prefrontal 5-HTT availability and reward function in human obesity. *Translational Psychiatry*, *7*(7). <https://doi.org/10.1038/tp.2017.133>
- Droutman, V., Read, S. J., & Bechara, A. (2015). Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(7), 414–420. <https://doi.org/doi:10.1016/j.tics.2015.05.005>
- Dugatkin, L. A. (1997). Winner and loser effects and the structure of dominance hierarchies. *Behavioral Ecology*, *8*(6), 583–587. <https://doi.org/10.1093/beheco/8.6.583>
- Dugatkin, L. A., & Druen, M. (2004). The social implications of winner and loser effects. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *271*(SUPPL. 6), 488–489. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2004.0235>
- Duman, E. A., & Canli, T. (2015). Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biology of Mood and Anxiety Disorders*, *5*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13587-015-0017-x>
- Eldar, E., Roth, C., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2018). Decodability of Reward Learning Signals Predicts Mood Fluctuations. *Current Biology*, *28*(9), 1433-1439.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.038>
- Ellis, L. (1995). Dominance and Reproductive Success Among Nonhuman Animals: A Cross-Species Comparison. *Ethology and Sociobiology*, *33*, 257–333.
- Engen, H. G., Kanske, P., & Singer, T. (2017). The neural component-process architecture of endogenously generated emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *12*(2), 197–211. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw108>
- Etkin, A., Klemenhagen, K. C., Dudman, J. T., Rogan, M. T., Kandel, E. R., Hirsch, J., Street, W.,



- York, N., & York, N. (2004). *Individual Differences in Trait Anxiety Predict the Response of the Basolateral Amygdala to Unconsciously Processed Fearful Faces*. *44*, 1043–1055.
- Everitt, B. J., Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Arroyo, M., Robledo, P., & Robbins, T. W. (1999). Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *877*, 412–438. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09280.x>
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., Yang, Z., Chu, C., Xie, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., Yu, C., & Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, *26*(8), 3508–3526. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- Faria, V., Appel, L., Åhs, F., Linnman, C., Pissioti, A., Frans, Ö., Bani, M., Bettica, P., Pich, E. M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2012). Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, *37*(10), 2222–2232. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.72>
- Farrer, C., Frey, S. H., Van Horn, J. D., Tunik, E., Turk, D., Inati, S., & Grafton, S. T. (2008). The angular gyrus computes action awareness representations. *Cerebral Cortex*, *18*(2), 254–261. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm050>
- Fisher, P. M., & Hariri, A. R. (2013). Identifying serotonergic mechanisms underlying the corticolimbic response to threat in humans. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *368*(1615), 3–10. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0192>
- Fitzgerald, D. A., Angstadt, M., Jelsone, L. M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2006). Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *NeuroImage*, *30*(4), 1441–1448. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.003>
- Floresco, S. B. (2015). The nucleus accumbens: An interface between cognition, emotion, and action. *Annual Review of Psychology*, *66*, 25–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>
- Fonseca, M. S., Murakami, M., & Mainen, Z. F. (2015). Activation of dorsal raphe serotonergic neurons promotes waiting but is not reinforcing. *Current Biology*, *25*(3), 306–315. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.12.002>
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., Hussein, A. A., Smart, L. M., & Sabatinelli, D. (2014a). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*(June), 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.010>
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., Hussein, A. A., Smart, L. M., & Sabatinelli, D. (2014b). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*, 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.010>
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., Hussein, A. A., Smart, L. M., & Sabatinelli, D. (2014c). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*(May), 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.010>
- Frankle, W. G., Huang, Y., Hwang, D. R., Talbot, P. S., Slifstein, M., Van Heertum, R., Abi-

- Dargham, A., & Laruelle, M. (2004). Comparative evaluation of serotonin transporter radioligands 11C-DASB and 11C-McN 5652 in healthy humans. *Journal of Nuclear Medicine*, *45*(4), 682–694. [https://doi.org/10.1016/s0084-3970\(08\)70280-9](https://doi.org/10.1016/s0084-3970(08)70280-9)
- Frankle, W. G., Slifstein, M., Gunn, R. N., Huang, Y., Hwang, D. R., Darr, E. A., Narendran, R., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2006). Estimation of serotonin transporter parameters with 11C-DASB in healthy humans: Reproducibility and comparison of methods. *Journal of Nuclear Medicine*, *47*(5), 815–826.
- Freeman, J. B., Stolier, R. M., Ingbretsen, Z. A., & Hehman, E. A. (2014). Amygdala responsivity to high-level social information from unseen faces. *Journal of Neuroscience*, *34*(32), 10573–10581. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5063-13.2014>
- Frick, A., Åhs, F., Engman, J., Jonasson, M., Alaie, I., Björkstrand, J., Frans, Ö., Faria, V., Linnman, C., Appel, L., Wahlstedt, K., Lubberink, M., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2015a). Serotonin synthesis and reuptake in social anxiety disorder a positron emission tomography study. *JAMA Psychiatry*, *72*(8), 794–802. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0125>
- Frick, A., Åhs, F., Engman, J., Jonasson, M., Alaie, I., Björkstrand, J., Frans, Ö., Faria, V., Linnman, C., Appel, L., Wahlstedt, K., Lubberink, M., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2015b). Serotonin synthesis and reuptake in social anxiety disorder a positron emission tomography study. *JAMA Psychiatry*, *72*(8), 794–802. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0125>
- Friedel, E., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Park, S. Q., Bempohl, F., Ströhle, A., Stoy, M., Puls, I., Hägele, C., Wrase, J., Büchel, C., & Heinz, A. (2009). 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. *Psychopharmacology*, *205*(2), 261–271. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1536-1>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531–534. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.001>
- Gargouri, F., Kallel, F., Delphine, S., Hamida, A. Ben, Lehericy, S., & Valabregue, R. (2018). The influence of preprocessing steps on graph theory measures derived from resting state fMRI. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *12*(February). <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00008>
- Gingnell, M., Frick, A., Engman, J., Alaie, I., Björkstrand, J., Faria, V., Carlbring, P., Andersson, G., Reis, M., Larsson, E. M., Wahlstedt, K., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2016). Combining escitalopram and cognitive-behavioural therapy for social anxiety disorder: Randomized controlled fMRI trial. *British Journal of Psychiatry*, *209*(3), 229–235. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.175794>
- Ginovart, N., Wilson, A. A., Meyer, J. H., Hussey, D., & Houle, S. (2003). [11C]-DASB, a tool for in vivo measurement of SSRI-induced occupancy of the serotonin transporter: PET characterization and evaluation in cats. *Synapse*, *47*(2), 123–133. <https://doi.org/10.1002/syn.10155>
- Gläscher, J., & Adolphs, R. (2003). Processing of the Arousal of Subliminal and Supraliminal Emotional Stimuli by the Human Amygdala. *Journal of Neuroscience*, *23*(32), 10274–10282. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-32-10274.2003>
- Gmaz, J. M., Carmichael, J. E., & van der Meer, M. A. A. (2018). Persistent coding of outcome-predictive cue features in the rat nucleus accumbens. *eLife*, *7*, 1–26. <https://doi.org/10.7554/eLife.37275>

- Godlewska, B. R., Norbury, R., Selvaraj, S., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2012). Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychological Medicine*, *42*(12), 2609–2617. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000591>
- Goette, L., Bendahan, S., Thoresen, J., Hollis, F., & Sandi, C. (2015). Stress pulls us apart: Anxiety leads to differences in competitive confidence under stress. *Psychoneuroendocrinology*, *54*, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.019>
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, *99*, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>
- Gousias, I. S., Rueckert, D., Heckemann, R. A., Dyet, L. E., Boardman, J. P., Edwards, A. D., & Hammers, A. (2008). Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *NeuroImage*, *40*(2), 672–684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.034>
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., & Parris, B. A. (2008). From affective value to decision-making in the prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, *28*(9), 1930–1939. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06489.x>
- Green, A. R. (2006). Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*, *147*(SUPPL. 1), 145–152. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706427>
- Greenberg, B. D., Tolliver, T. J., Huang, S. J., Li, Q., Bengel, D., & Murphy, D. L. (1999). Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, *88*(1), 83–87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990205\)88:1<83::AID-AJMG15>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990205)88:1<83::AID-AJMG15>3.0.CO;2-0)
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, *19*(1), 72–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059>
- Guitart-Masip, M., Chowdhury, R., Sharot, T., Dayan, P., Duzel, E., & Dolan, R. J. (2012). Action controls dopaminergic enhancement of reward representations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(19), 7511–7516. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202229109>
- Günther, V., Hußlack, A., Weil, A., Bujanow, A., Henkelmann, J., Kersting, A., Quirin, M., Hoffmann, K., Egloff, B., Lobsien, D., & Suslow, T. (2020). NeuroImage : Clinical Individual differences in anxiety and automatic amygdala response to fearful faces : A replication and extension of Etkin et al . ( 2004 ). *NeuroImage: Clinical*, *28*(January), 102441. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102441>
- Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., & Cozzone, P. J. (2010). Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, *23*(5–6), 409–421. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0205-z>
- Hallquist, M. N., Hwang, K., & Luna, B. (2013). The nuisance of nuisance regression: Spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *NeuroImage*, *82*, 208–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.116>

- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping, 19*(4), 224–247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- Haraux, A. (2010). Loneliness Matters: A Theoretical and Empirical Review of Consequences and Mechanisms. *The Society of Behavioral Medicine, 96*(3–4), 221–230. <https://doi.org/10.1017/S0308210500025361>
- Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-Making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science, 324*(5927), 646–648. <https://doi.org/10.1126/science.1168450>
- Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry, 62*(2), 146–152. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.146>
- Hariri, A. R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage, 17*(1), 317–323. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1179>
- Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2013). 'It's the way that you look at it'-a cognitive neuropsychological account of SSRI action in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 368*(1615). <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0407>
- Hayes, D. J., & Greenshaw, A. J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behaviour: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(6), 1419–1449. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.005>
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry, 66*(6), 2621–2624. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., Klein, S., Grüsser, S. M., Flor, H., Schumann, G., Mann, K., & Büchel, C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature Neuroscience, 8*(1), 20–21. <https://doi.org/10.1038/nn1366>
- Hjorth, O. R., Frick, A., Gingnell, M., Hoppe, J. M., Faria, V., Hultberg, S., Alaie, I., Månsson, K. N. T., Wahlstedt, K., Jonasson, M., Lubberink, M., Antoni, G., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2019). Expression and co-expression of serotonin and dopamine transporters in social anxiety disorder: a multitracer positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry, 24*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0618-7>
- Homberg, J. R., Kozicz, T., & Fernández, G. (2017). Large-scale network balances in the transition from adaptive to maladaptive stress responses. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 14*(Mdd), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.003>
- Homberg, J. R., & Lesch, K. P. (2011). Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biological Psychiatry, 69*(6), 513–519. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.024>
- Hu, H. (2016). Reward and Aversion. *Annual Review of Neuroscience, 39*, 297–324.

<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-014106>

- Hung, Y., Smith, M. Lou, Bayle, D. J., Mills, T., Cheyne, D., & Taylor, M. J. (2010). Unattended emotional faces elicit early lateralized amygdala-frontal and fusiform activations. *NeuroImage*, *50*(2), 727–733. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.093>
- Janak, P. H., Tye, K. M., Sciences, B., & Sciences, C. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284–292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>.From
- Johnson, S. L., Leedom, L. J., & Muhtadie, L. (2012). The dominance behavioral system and psychopathology: Evidence from self-report, observational, and biological studies. *Psychological Bulletin*, *138*(4), 692–743. <https://doi.org/10.1037/a0027503>
- Joiner, J., Piva, M., Turrin, C., & Chang, S. W. C. (2017). Social learning through prediction error in the brain. *Npj Science of Learning*, *2*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41539-017-0009-2>
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., & Davidson, R. J. (2004). The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *Journal of Neuroscience*, *24*(24), 5506–5515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0292-04.2004>
- Kim, H., Sul, J. H., Huh, N., Lee, D., & Jung, M. W. (2009). Role of striatum in updating values of chosen actions. *The Journal of Neuroscience*, *29*(47), 14701–14712. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2728-09.2009>
- Kiser, D., Steemer, S. B., Branchi, I., & Homberg, J. R. (2012). The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 786–798. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.009>
- Kish, S. J., Furukawa, Y., Chang, L. J., Tong, J., Ginovart, N., Wilson, A., Houle, S., & Meyer, J. H. (2005). Regional distribution of serotonin transporter protein in postmortem human brain: Is the cerebellum a SERT-free brain region? *Nuclear Medicine and Biology*, *32*(2), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2004.10.001>
- Kishida, K. T., Saez, I., Lohrenz, T., Witcher, M. R., Laxton, A. W., Tatter, S. B., White, J. P., Ellis, T. L., Phillips, P. E. M., & Montague, P. R. (2016). Subsecond dopamine fluctuations in human striatum encode superposed error signals about actual and counterfactual reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(1), 200–205. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513619112>
- Kizilirmak, J. M., Rösler, F., Bien, S., & Khader, P. H. (2015). Inferior parietal and right frontal contributions to trial-by-trial adaptations of attention to memory. *Brain Research*, *1614*, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.04.012>
- Knutson, B., Ph, D., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Ph, D., Chan, T., Moore, E. A., Ph, D., Johnson, R. C., Ph, D., Terpstra, J., Turner, R. A., Ph, D., & Reus, V. I. (1998). *Knutson\_Et\_Al\_\_1998. March, 7. papers2://publication/uuid/ABF4882E-0863-46DC-BBB7-1A27826C5092*
- Kobiella, A., Reimold, M., Ulshöfer, D. E., Ikonomidou, V. N., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Rietschel, M., Reischl, G., Heinz, A., & Smolka, M. N. (2011). How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: The roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Translational Psychiatry*, *1*(March), 1–9. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.29>



- Komori, T., Makinodan, M., & Kishimoto, T. (2019). Social status and modern-type depression: A review. *Brain and Behavior*, 9(12), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1464>
- Kumaran, D., Banino, A., Blundell, C., Hassabis, D., & Dayan, P. (2016). Computations Underlying Social Hierarchy Learning: Distinct Neural Mechanisms for Updating and Representing Self-Relevant Information. *Neuron*, 92(5), 1135–1147. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.10.052>
- Kumaran, D., Melo, H. L., & Duzel, E. (2012). The Emergence and Representation of Knowledge about Social and Nonsocial Hierarchies. *Neuron*, 76(3), 653–666. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.035>
- Kvaal, K., Ulstein, I., Nordhus, I. H., & Engedal, K. (2005). The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): The state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 629–634. <https://doi.org/10.1002/gps.1330>
- Lak, A., Stauffer, W. R., & Schultz, W. (2014). Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6), 2343–2348. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321596111>
- Lammel, S., Byung Kook Lim, & Malenka, R. C. (2008). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Lammertsma, A. A., & Hume, S. P. (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *NeuroImage*, 4(3), 153–158. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0066>
- Lanteaume, L., Khalfa, S., Régis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2007). Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cerebral Cortex*, 17(6), 1307–1313. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl041>
- Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., & Sandi, C. (2017). Hierarchical Status Predicts Behavioral Vulnerability and Nucleus Accumbens Metabolic Profile Following Chronic Social Defeat Stress. *Current Biology*, 27(14), 2202–2210.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.027>
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Physical Review Letters*, 87(19), 198701-1-198701–198704. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
- Lau, B., & Glimcher, P. W. (2008). Value Representations in the Primate Striatum during Matching Behavior. *Neuron*, 58(3), 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.02.021>
- Laviolette, S. R. (2007). Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: Evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 971–981. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm048>
- Ledoux, J. (2007). Unconscious and conscious contributions to the emotional and cognitive aspects of emotions: A comment on Scherer's view of what an emotion is. *Social Science Information*, 46(3), 395–405. <https://doi.org/10.1177/05390184070460030105>
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(4–5), 727–738. <https://doi.org/10.1023/A:1025048802629>
- Ledoux, J. E. (2002). The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. *Entomologia Experimentalis*

*et Applicata*, 103(3), 239–248. <https://doi.org/10.1023/A>

- Lee, H., Aaron S. Heller, Reekum, C. M. van, Brady Nelson, & Davidson, R. J. (2012). Amygdala-prefrontal coupling underlies individual differences in emotion regulation. *Neuroimage*, 62(3), 1575–1581. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.044>. Amygdala-prefrontal
- Lee, J. H., Ahn, C. W., & An, J. (2013). A honey bee swarm-inspired cooperation algorithm for foraging swarm robots: An empirical analysis. *2013 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics: Mechatronics for Human Wellbeing, AIM 2013*, 489–493. <https://doi.org/10.1109/AIM.2013.6584139>
- Lesch, K.-P. et al. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science*, 42(11), 2482–2488. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11<2482::AID-ANR27>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11<2482::AID-ANR27>3.0.CO;2-B)
- Lesch, K. P., & Waider, J. (2012). Serotonin in the Modulation of Neural Plasticity and Networks: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*, 76(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.013>
- Lew, C. H., Hanson, K. L., Groeniger, K. M., Greiner, D., Cuevas, D., Hrvoj-Mihic, B., Schumann, C. M., & Semendeferi, K. (2019). Serotonergic innervation of the human amygdala and evolutionary implications. *American Journal of Physical Anthropology*, 170(3), 351–360. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23896>
- Li, Y., Zhong, W., Wang, D., Feng, Q., Liu, Z., Zhou, J., Jia, C., Hu, F., Zeng, J., Guo, Q., Fu, L., & Luo, M. (2016). Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10503>
- Lieberman, M. D., Straccia, M. A., Meyer, M. L., Du, M., & Tan, K. M. (2019). Social, self, (situational), and affective processes in medial prefrontal cortex (MPFC): Causal, multivariate, and reverse inference evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99(July 2018), 311–328. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.021>
- Ligaya, K., Fonseca, M. S., Murakami, M., Mainen, Z. F., & Dayan, P. (2018). An effect of serotonergic stimulation on learning rates for rewards apparent after long intertrial intervals. *Nature Communications*, 9(1), 10–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04840-2>
- Ligneul, R., Girard, R., & Dreher, J. C. (2017). Social brains and divides: The interplay between social dominance orientation and the neural sensitivity to hierarchical ranks. *Scientific Reports*, 7(December 2016), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep45920>
- Ligneul, R., Obeso, I., Ruff, C. C., & Dreher, J.-C. (2016). Dynamical Representation of Dominance Relationships in the Human Rostromedial Prefrontal Cortex. *Current Biology*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.015>
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1219–1236. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.012>
- Liu, Z., Zhou, J., Li, Y., Hu, F., Lu, Y., Ma, M., Feng, Q., Zhang, J. en, Wang, D., Zeng, J., Bao, J., Kim, J. Y., Chen, Z. F., ElMestikawy, S., & Luo, M. (2014). Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron*, 81(6), 1360–1374. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.010>



- Lottem, E., Banerjee, D., Vertechi, P., Sarra, D., Lohuis, M. O., & Mainen, Z. F. (2018). Activation of serotonin neurons promotes active persistence in a probabilistic foraging task. *Nature Communications*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03438-y>
- Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*, 44(3), 151–162. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00139-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00139-5)
- Lundquist, P., ROMAN, M., SYVANEN, S., HARTVIG, P., BLOMQUIST, G., HAMMARLUND-UDENAES, M., & LANGSTROM, B. (2008). Effect on [11C]DASB Binding After Tranylcypromine-Induced Increase in Serotonin Concentration: Positron Emission Tomography Studies in Monkeys and Rats. *Synapse*, 61(9), 790–794. <https://doi.org/10.1002/syn>
- Lunven, M., & Bartolomeo, P. (2017). Attention and spatial cognition: Neural and anatomical substrates of visual neglect. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(3), 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.004>
- Luo, M., Li, Y., & Zhong, W. (2016). Do dorsal raphe 5-HT neurons encode “beneficialness”? *Neurobiology of Learning and Memory*, 135(August), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.08.008>
- Ma, W. J., & Jazayeri, M. (2014). Neural coding of uncertainty and probability. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 205–220. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014017>
- Makovac, E., Meeten, F., Watson, D., Herman, A., Garfinkel, S. N., & Ottaviani, C. (2015). Alterations in amygdala-prefrontal functional connectivity account for excessive worry and autonomic dysregulation in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.013>
- Maner, J. K. (2017). Dominance and prestige: A tale of two hierarchies. *Current Directions in Psychological Science*, 26(6), 526–531. <https://doi.org/10.1177/0963721417714323>
- Maron, E., Wall, M., Norbury, R., Godlewska, B., Terbeck, S., Cowen, P., Matthews, P., & Nutt, D. J. (2016). Effect of short-term escitalopram treatment on neural activation during emotional processing. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 33–39. <https://doi.org/10.1177/0269881115620462>
- Marsh, A. a, Blair, K. S., Jones, M. M., Soliman, N., & Blair, R. J. R. (2009). *Dominance and Submission: The Ventrolateral Prefrontal Cortex and Responses to Status Cues*. 21(4), 713–724. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21052>. Dominance
- Matias, S., Lottem, E., Dugué, G. P., & Mainen, Z. F. (2017). Activity patterns of serotonin neurons underlying cognitive flexibility. *ELife*, 6, 1–24. <https://doi.org/10.7554/eLife.20552>
- Matthews, G. A., Nieh, E. H., Vander Weele, C. M., Halbert, S. A., Pradhan, R. V., Yosafat, A. S., Glober, G. F., Izadmehr, E. M., Thomas, R. E., Lacy, G. D., Wildes, C. P., Ungless, M. A., & Tye, K. M. (2016). Dorsal Raphe Dopamine Neurons Represent the Experience of Social Isolation. *Cell*, 164(4), 617–631. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.040>
- McDannald, M. A. (2015). Serotonin: Waiting but not rewarding. *Current Biology*, 25(3), R103–R104. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.12.019>
- Meneses, A., & Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Reviews in the Neurosciences*, 23(5–6), 543–553. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0060>

- Merens, W., Willem Van der Does, A. J., & Spinhoven, P. (2007). The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of Affective Disorders*, *103*(1–3), 43–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.032>
- Mérida, I., Reilhac, A., Redouté, J., Heckemann, R. A., Costes, N., & Hammers, A. (2017). Multi-atlas attenuation correction supports full quantification of static and dynamic brain PET data in PET-MR. *Physics in Medicine and Biology*, *62*(7), 2834–2858. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa5f6c>
- Meyer, J. H., Houle, S., Sagrati, S., Carella, A., Hussey, D. F., Ginovart, N., Goulding, V., Kennedy, J., & Wilson, A. A. (2004). Brain serotonin transporter binding potential measured with carbon 11-labeled DASB positron emission tomography: Effects of major depressive episodes and severity of dysfunctional attitudes. *Archives of General Psychiatry*, *61*(12), 1271–1279. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.12.1271>
- Michely, J., Eldar, E., Erdman, A., Martin, I. M., & Dolan, R. J. (2020). SSRIs modulate asymmetric learning from reward and punishment. *BioRxiv*, 2020.05.21.108266.
- Michely, J., Eldar, E., Martin, I. M., & Dolan, R. J. (2020). A mechanistic account of serotonin's impact on mood. *Nature Communications*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16090-2>
- Milak, M. S., Ogden, R. T., Vinocur, D. N., Van Heertum, R. L., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2005). Effects of tryptophan depletion on the binding of [ 11C]-DASB to the serotonin transporter in baboons: Response to acute serotonin deficiency. *Biological Psychiatry*, *57*(1), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.026>
- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2012). The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Molecular Neurobiology*, *45*(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8232-6>
- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., Yamanaka, A., Tokuda, T., Tanaka, K. F., & Doya, K. (2018). Reward probability and timing uncertainty alter the effect of dorsal raphe serotonin neurons on patience. *Nature Communications*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04496-y>
- Miyazaki, K. W., Miyazaki, K., Tanaka, K. F., Yamanaka, A., Takahashi, A., Tabuchi, S., & Doya, K. (2014). Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. *Current Biology*, *24*(17), 2033–2040. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.07.041>
- Mochcovitch, M. D., Da Rocha Freire, R. C., Garcia, R. F., & Nardi, A. E. (2014). A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: Evaluating its neural and cognitive basis. *Journal of Affective Disorders*, *167*, 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.041>
- Moran, R. J., Kishida, K. T., Lohrenz, T., Saez, I., Laxton, A. W., Witcher, M. R., Tatter, S. B., Ellis, T. L., Phillips, P. E., Dayan, P., & Montague, P. R. (2018). The Protective Action Encoding of Serotonin Transients in the Human Brain. *Neuropsychopharmacology*, *43*(6), 1425–1435. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.304>
- Morel, S., Beaucousin, V., Perrin, M., & George, N. (2012). Very early modulation of brain responses to neutral faces by a single prior association with an emotional context: Evidence from MEG. *NeuroImage*, *61*(4), 1461–1470. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.016>

- Moskowitz, D. , G., P., D.C., Z., L., A., & S.N., Y. (2001). The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: A placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 277–289.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2001221285>
- Muehlhan, M., Kirschbaum, C., Wittchen, H. U., & Alexander, N. (2015). Epigenetic variation in the serotonin transporter gene predicts resting state functional connectivity strength within the salience-network. *Human Brain Mapping*, *36*(11), 4361–4371.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22923>
- Munafò, M. R., Brown, S. M., & Hariri, A. R. (2008). Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, *63*(9), 852–857.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.016>
- Murphy, C., Jefferies, E., Rueschemeyer, S. A., Sormaz, M., Wang, H. ting, Margulies, D. S., & Smallwood, J. (2018). Distant from input: Evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition. *NeuroImage*, *171*, 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.017>
- Murphy, D. L., & Moya, P. R. (2011). Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: Their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G × G and G × e differences in health and disease. *Current Opinion in Pharmacology*, *11*(1), 3–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.02.008>
- Murthy, N. V., Selvaraj, S., Cowen, P. J., Bhagwagar, Z., Riedel, W. J., Peers, P., Kennedy, J. L., Sahakian, B. J., Laruelle, M. A., Rabiner, E. A., & Grasby, P. M. (2010). Serotonin transporter polymorphisms (SLC6A4 insertion/deletion and rs25531) do not affect the availability of 5-HTT to [11C] DASB binding in the living human brain. *NeuroImage*, *52*(1), 50–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.032>
- Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Dopamine Neurons Can Represent Context-Dependent Prediction Error. *Neuron*, *41*(2), 269–280.  
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00869-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00869-9)
- Noonan, M. A. P., Sallet, J., Mars, R. B., Neubert, F. X., O'Reilly, J. X., Andersson, J. L., Mitchell, A. S., Bell, A. H., Miller, K. L., & Rushworth, M. F. S. (2014). A Neural Circuit Covarying with Social Hierarchy in Macaques. *PLoS Biology*, *12*(9).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001940>
- O'Connell, L. A., & Hofmann, H. A. (2012). Evolution of a vertebrate social decision-making network. *Science*, *336*(6085), 1154–1157. <https://doi.org/10.1126/science.1218889>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005a). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005b). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1251*, E1–E24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x>

- Page, L., & Coates, J. (2017). Winner and loser effects in human competitions. Evidence from equally matched tennis players. *Evolution and Human Behavior*, 38(4), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2017.02.003>
- Palminteri, S., Clair, A. H., Mallet, L., & Pessiglione, M. (2012). Similar improvement of reward and punishment learning by serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.028>
- Paret, C., Ruf, M., Gerchen, M. F., Kluetsch, R., Demirakca, T., Jungkunz, M., Bertsch, K., Schmahl, C., & Ende, G. (2016). fMRI neurofeedback of amygdala response to aversive stimuli enhances prefrontal-limbic brain connectivity. *NeuroImage*, 125, 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.027>
- Parrott, A. C. (2004). MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamine) or ecstasy: The neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology*, 50(4), 329–335. <https://doi.org/10.1159/000080961>
- Patkar, A. A., Berrettini, W. H., Mannelli, P., Gopalakrishnan, R., Hoehe, M. R., Bilal, L., Weinstein, S., & Vergare, M. J. (2004). Relationship between serotonin transporter gene polymorphisms and platelet serotonin transporter sites among African-American cocaine-dependent individuals and healthy volunteers. *Psychiatric Genetics*, 14(1), 25–32. <https://doi.org/10.1097/00041444-200403000-00004>
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature*, Box 2.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Philibert, R. A., Sandhu, H., Hollenbeck, N., Gunter, T., Adams, W., & Madan, A. (2013). The relationship of 5HTT (SLC6A4) methylation and genotype on mRNA expression and liability to major depression and alcohol dependence in subjects from the Iowa Adoption Studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 1–17. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30657>
- Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., Hussey, D., Carella, A., Wei, C., Ginovart, N., Schwarz, M. J., Zach, J., Houle, S., & Meyer, J. H. (2005). Effects of tryptophan depletion on the serotonin transporter in healthy humans. *Biological Psychiatry*, 58(10), 825–830. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.038>
- Pratto, F., Sidanius, J., Stallworth, L. M., & Malle, B. F. (1994). Social Dominance Orientation: A Personality Variable Predicting Social and Political Attitudes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(4), 741–763. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.4.741>
- Qu, C., Ligneul, R., Van der Henst, J.-B., & Dreher, J.-C. (2017). An Integrative Interdisciplinary Perspective on Social Dominance Hierarchies. *Trends in Cognitive Sciences*, xx, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.08.004>
- Raleigh, M. J., Brammer, G. L., Yuwiler, A., Flannery, J. W., McGuire, M. T., & Geller, E. (1980). Serotonergic influences on the social behavior of vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Experimental Neurology*, 68(2), 322–334. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(80\)90089-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(80)90089-8)
- Raleigh, Michael J., McGuire, M. T., Brammer, G. L., Pollack, D. B., & Yuwiler, A. (1991). Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys.

*Brain Research*, 559(2), 181–190. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90001-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90001-C)

- Raleigh, Michael J., Mcguire, M. T., Brammer, G. L., & Yuwiler, A. (1984). Social and Environmental Influences on Blood Serotonin Concentrations in Monkeys. *Archives of General Psychiatry*, 41(4), 405–410. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790150095013>
- Rathus, S. A. (1973). *Assertif Behavior Scale*.
- Rausch, J. L., Johnson, M. E., Li, J., Hutcheson, J., Carr, B. M., Corley, K. M., Gowans, A. B., & Smith, J. (2005). Serotonin transport kinetics correlated between human platelets and brain synaptosomes. *Psychopharmacology*, 180(3), 391–398. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2178-6>
- Reilhac, A., Merida, I., Irace, Z., Stephenson, M. C., Weekes, A. A., Chen, C., Totman, J. J., Townsend, D. W., Fayad, H., & Costes, N. (2018). Development of a dedicated rebinner with rigid motion correction for the mMR PET/MR Scanner, and Validation in a Large Cohort of 11C-PIB Scans. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(11), 1761–1767. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.206375>
- Reimold, M., Batra, A., Knobel, A., Smolka, M. N., Zimmer, A., Mann, K., Solbach, C., Reischl, G., Schwärzler, F., Gründer, G., Machulla, H. J., Bares, R., & Heinz, A. (2008). Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression: A [ 11 C]DASB PET study. *Molecular Psychiatry*, 13(6), 606–613. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002149>
- Renzi, D. A. (1985). State-Trait Anxiety Inventory. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 18(2), 86–89. <https://doi.org/10.1080/07481756.1985.12022795>
- Rhodes, R. A., Murthy, N. V., Dresner, M. A., Selvaraj, S., Stavrakakis, N., Babar, S., Cowen, P. J., & Grasby, P. M. (2007). Human 5-HT transporter availability predicts amygdala reactivity in vivo. *Journal of Neuroscience*, 27(34), 9233–9237. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1175-07.2007>
- Robinson, O. J., Krinsky, M., Lieberman, L., Allen, P., Vytal, K., & Grillon, C. (2015). *Towards a mechanistic understanding of pathological anxiety: the dorsal medial prefrontal-amygdala 'aversive amplification' circuit in unmedicated generalized and social anxiety disorders*. 1(4), 294–302. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70305-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70305-0). Towards
- Rolls, E. T. (2017). The orbitofrontal cortex and emotion in health and disease, including depression. *Neuropsychologia*, 128, 14–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.021>
- Rolls, E. T., Huang, C. C., Lin, C. P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206(May 2019), 116189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189>
- Rothenhoefer, K. M., Costa, V. D., Bartolo, R., Vicario-Feliciano, R., Murray, E. A., & Aeverbeck, B. B. (2017). Effects of ventral striatum lesions on stimulus-based versus action-based reinforcement learning. *Journal of Neuroscience*, 37(29), 6902–6914. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0631-17.2017>
- Ruff, C. C., & Fehr, E. (2014). The neurobiology of rewards and values in social decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(8), 549–562. <https://doi.org/10.1038/nrn3776>



- Ruhé, H. G., Koster, M., Booij, J., van Herk, M., Veltman, D. J., & Schene, A. H. (2014). Occupancy of serotonin transporters in the amygdala by paroxetine in association with attenuation of left amygdala activation by negative faces in major depressive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 221(2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.003>
- Sandi, C., & Haller, J. (2015a). Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 290–304. <https://doi.org/10.1038/nrn3918>
- Sandi, C., & Haller, J. (2015b). Stress and the social brain: Behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 290–304. <https://doi.org/10.1038/nrn3918>
- Sapolsky, R. M. (2004). Social Status and Health in Humans and Other Animals. *Annual Review of Anthropology*, 33(1), 393–418. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.33.070203.144000>
- Sapolsky, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308(5722), 648–652. <https://doi.org/10.1126/science.1106477>
- Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., & Yoshikawa, S. (2009). Commonalities in the neural mechanisms underlying automatic attentional shifts by gaze, gestures, and symbols. *NeuroImage*, 45(3), 984–992. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.052>
- Sato, W., Kochiyama, T., Yoshikawa, S., Naito, E., & Matsumura, M. (2004). Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: An fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 20(1), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.01.008>
- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.009>
- Scharinger, C., Rabl, U., Kasess, C. H., Meyer, B. M., Hofmaier, T., Diers, K., Bartova, L., Pail, G., Huf, W., Uzelac, Z., Hartinger, B., Kalcher, K., Perkmann, T., Haslacher, H., Meyer-Lindenberg, A., Kasper, S., Freissmuth, M., Windischberger, C., Willeit, M., ... Pezawas, L. (2014). Platelet serotonin transporter function predicts default-mode network activity. *PLoS ONE*, 9(3), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092543>
- Schneck, N., Miller, J. M., Delorenzo, C., Kikuchi, T., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2015). Relationship of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and serotonin transporter binding to neural processing of negative emotional stimuli. *Journal of Affective Disorders*, 190, 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.047>
- Schranke, A., Lucassen, P. J., Booij, J., & Reneman, L. (2018). Serotonin transporter occupancy by the SSRI citalopram predicts default-mode network connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1173–1179. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.07.099>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997a). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997b). A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5306), 1593–1599.

- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>
- Seeley, T. D., & Visscher, P. K. (1988). Assessing the benefits of cooperation in honeybee foraging: search costs, forage quality, and competitive ability. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *22*(4), 229–237. <https://doi.org/10.1007/BF00299837>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Sescousse, G., Caldú, X., Segura, B., & Dreher, J. C. (2013). Processing of primary and secondary rewards: A quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(4), 681–696. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.002>
- Seymour, B., Daw, N. D., Roiser, J. P., Dayan, P., & Dolan, R. (2012). Serotonin selectively modulates reward value in human decision-making. *Journal of Neuroscience*, *32*(17), 5833–5842. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0053-12.2012>
- Sgambato-Faure, V., & Tremblay, L. (2018). Dopamine and serotonin modulation of motor and non-motor functions of the non-human primate striato-pallidal circuits in normal and pathological states. *Journal of Neural Transmission*, *125*(3), 485–500. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1693-z>
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). *Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns*. 3211(January). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr099>
- Shitij Kapur, M. D., & Gary Remington, M. D. (1996). Serotonin and Dopamine receptor interaction for disease. *Am J Psychiatry*, *153*(4), 466–476.
- Sire, M. (1960). La vie sociale des animaux. Le rayon de la science (collections microcosme)
- Sirigu, A., Daprati, E., Ciancia, S., Giraux, P., Nighoghossian, N., Posada, A., & Haggard, P. (2004). Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *7*(1), 80–84. <https://doi.org/10.1038/nn1160>
- Skandali, N., Rowe, J. B., Voon, V., Deakin, J. B., Cardinal, R. N., Cormack, F., Passamonti, L., Bevan-Jones, W. R., Regenthal, R., Chamberlain, S. R., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2018). Dissociable effects of acute SSRI (escitalopram) on executive, learning and emotional functions in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, *43*(13), 2645–2651. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0229-z>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Soltani, A., & Izquierdo, A. (2019). Adaptive learning under expected and unexpected uncertainty. *Nat Rev Neurosci*, *176*(1), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0180-y> Adaptive



- Srejic, L. R., Wood, K. M., Zeqja, A., Hashemi, P., & Hutchison, W. D. (2016). Modulation of serotonin dynamics in the dorsal raphe nucleus via high frequency medial prefrontal cortex stimulation. *Neurobiology of Disease*, *94*, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.06.009>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(34), 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Steenbergen, L., Jongkees, B. J., Sellaro, R., & Colzato, L. S. (2016). Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *64*, 346–358. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.022>
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, *164*(2), 318–327. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.318>
- Strait, C. E., Slezzer, B. J., & Hayden, B. Y. (2015). Signatures of value comparison in ventral striatum neurons. *PLoS Biology*, *13*(6), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002173>
- Suzuki, S., Harasawa, N., Ueno, K., Gardner, J. L., Ichinohe, N., Haruno, M., Cheng, K., & Nakahara, H. (2012). Learning to Simulate Others' Decisions. *Neuron*, *74*(6), 1125–1137. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.030>
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Takano, A., Asai, K., Suhara, T., & Okubo, Y. (2005). Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: A pharmacological fMRI study. *NeuroImage*, *27*(4), 991–1001. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.039>
- Talbot, P. S., Frankle, W. G., Hwang, D. R., Huang, Y., Suckow, R. F., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2005). Effects of reduced endogenous 5-HT on the in vivo binding of the serotonin transporter radioligand 11C-DASB in healthy humans. *Synapse*, *55*(3), 164–175. <https://doi.org/10.1002/syn.20105>
- Tanaka, S. C., Schweighofer, N., Asahi, S., Shishida, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S., & Doya, K. (2007). Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS ONE*, *2*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001333>
- Thompson-Schill, S. L., Bedny, M., & Goldberg, R. F. (2005). The frontal lobes and the regulation of mental activity. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.006>
- Todorov, A., Baron, S. G., & Oosterhof, N. N. (2008). Evaluating face trustworthiness: A model based approach. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *3*(2), 119–127. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn009>
- Todorov, A., & Engell, A. D. (2008). The role of the amygdala in implicit evaluation of emotionally neutral faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *3*(4), 303–312. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn033>
- Tsao, D. Y., & Livingstone, M. S. (2012). Mechanisms of face perception. *Suma Psicologica*, *19*(2), 97–108. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094238>. Mechanisms

- Tse, W. S., & Bond, A. J. (2002a). Difference in serotonergic and noradrenergic regulation of human social behaviours. *Psychopharmacology*, *159*(2), 216–221. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0926-9>
- Tse, W. S., & Bond, A. J. (2002b). Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology*, *161*(3), 324–330. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1049-7>
- Van Der Kooij, M. A., Hollis, F., Lozano, L., Zalachoras, I., Abad, S., Zanoletti, O., Grosse, J., Guillot De Suduiraut, I., Canto, C., & Sandi, C. (2018). Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Molecular Psychiatry*, *23*(3), 569–578. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.135>
- Van Kreveld, D. (1970). A selective review of dominance-subordination relations in animals. *Genetic Psychology Monographs*, *81*(2), 143–173.
- Van Loo, P. L. P., Mol, J. A., Koolhaas, J. M., Van Zutphen, B. F. M., & Baumans, V. (2001). Modulation of aggression in male mice: Influence of group size and cage size. *Physiology and Behavior*, *72*(5), 675–683. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00425-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00425-5)
- Van Marle, H. J. F., Hermans, E. J., Qin, S., & Fernández, G. (2009). From Specificity to Sensitivity: How Acute Stress Affects Amygdala Processing of Biologically Salient Stimuli. *Biological Psychiatry*, *66*(7), 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.014>
- Van Vugt, M., & Smith, J. E. (2019). A Dual Model of Leadership and Hierarchy: Evolutionary Synthesis. *Trends in Cognitive Sciences*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.09.004>
- Vatansever, D., Menon, D. K., & Stamatakis, E. A. (2017). Default mode contributions to automated information processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(48), 12821–12826. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710521114>
- Vervaecke, H., De Vries, H., & Van Elsacker, L. (2000). Dominance and its behavioral measures in a captive group of bonobos (*Pan paniscus*). *International Journal of Primatology*, *21*(1), 47–68. <https://doi.org/10.1023/A:1005471512788>
- Vugt, M. van, & Tybur, J. M. (2014). The Evolutionary Foundations of Hierarchy: Status, Dominance, Prestige, and Leadership Mark. *Chapter in D. M. Buss, Handbook of Evolutionary Psychology (Second Edition)*, *53*(9), 1689–1699.
- Vytal, K. E., Overstreet, C., Charney, D. R., Robinson, O. J., & Grillon, C. (2014). Sustained anxiety increases amygdala-dorsomedial prefrontal coupling: A mechanism for maintaining an anxious state in healthy adults. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *39*(5), 321–329. <https://doi.org/10.1503/jpn.130145>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron*, *59*(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wagner, D. D., Altman, M., Boswell, R. G., Kelley, W. M., & Todd, F. (2014). Self-Regulatory Depletion Enhances Neural Responses to Rewards and Impairs Top-Down Control. *NIH Public Access*, *24*(11), 2262–2271. <https://doi.org/10.1177/0956797613492985>. Self-Regulatory

- Wang, F., Kessels, H. W., & Hu, H. (2014). The mouse that roared: Neural mechanisms of social hierarchy. *Trends in Neurosciences*, 37(11), 674–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.07.005>
- Wankerl, M., Miller, R., Kirschbaum, C., Hennig, J., Stalder, T., & Alexander, N. (2014). Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Translational Psychiatry*, 4(6), e402-9. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.37>
- Warden, M. R., Selimbeyoglu, A., Mirzabekov, J. J., Lo, M., Thompson, K. R., Kim, S. Y., Adhikari, A., Tye, K. M., Frank, L. M., & Deisseroth, K. (2012). A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge. *Nature*, 492(7429), 428–432. <https://doi.org/10.1038/nature11617>
- Watanabe, N., & Yamamoto, M. (2015). Neural mechanisms of social dominance. *Frontiers in Neuroscience*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00154>
- Watson, K. K., Ghodasra, J. H., & Platt, M. L. (2009). Serotonin transporter genotype modulates social reward and punishment in rhesus macaques. *PLoS ONE*, 4(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004156>
- Weeks, J. W., Heimberg, R. G., & Heuer, R. (2011). Exploring the role of behavioral submissiveness in social anxiety. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 30(3), 217–249. <https://doi.org/10.1521/jscp.2011.30.3.217>
- Weinstein, J. J., Rogers, B. P., Taylor, W. D., Boyd, B. D., Ronald, L., Shelton, K. M., Salomon, R. M., Sciences, R., & Rock, L. (2016). *HHS Public Access*. 234(2), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.08.015.Effects>
- Wellman, L. L., Forcelli, P. A., Aguilar, B. L., & Malkova, L. (2016). Bidirectional control of social behavior by activity within basolateral and central amygdala of primates. *Journal of Neuroscience*, 36(33), 8746–8756. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0333-16.2016>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wittmann, M. K., Fouragnan, E., Folloni, D., Klein-Flügge, M. C., Chau, B. K. H., Khamassi, M., & Rushworth, M. F. S. (2020). Global reward state affects learning and activity in raphe nucleus and anterior insula in monkeys. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17343-w>
- Wright, C. I., Fischer, H., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M., & Rauch, S. L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *NeuroReport*, 12(2), 379–383. <https://doi.org/10.1097/00001756-200102120-00039>
- Yamamoto, S., ONOE, H., TSUKADA, H., & WATANABE, Y. (2008). Effects of Increased Endogenous Serotonin on the In Vivo Binding of [11C]DASB to Serotonin Transporters in Conscious Monkey Brain. *Synapse*, 61(9), 790–794. <https://doi.org/10.1002/syn>
- Yang, M., Tsai, S. J., & Li, C. S. R. (2020). Concurrent amygdalar and ventromedial prefrontal cortical responses during emotion processing: a meta-analysis of the effects of valence of emotion and passive exposure versus active regulation. *Brain Structure and Function*, 225(1), 345–363. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02007-3>

- Young, S. N. (2015). How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 28(s2), 70–79. <https://doi.org/10.1111/jhn.12223>
- Young, S. N., & Leyton, M. (2002). The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 857–865. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00670-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00670-0)
- Yu, A. J., & Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*, 46(4), 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.026>
- Zafer Iscan, Rakesh, G., Rossano, S., Yang, J., Zhang, M., Miller, J., Sullivan, G. M., Sharma, P., McClure, M., Oquendo, M. A., Mann, J. J., Parsey, R. V., & DeLorenzo, C. (2018). A positron emission tomography study of the serotonergic system in relation to anxiety in depression. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.009.A>
- Zalsman, G. (2006). Association of a Triallelic Serotonin Transporter Gene Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism With Stressful Life Events and Severity of Depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1588. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.9.1588>
- Zhang, L., Lengersdorff, L., Mikus, N., Gläscher, J., & Lamm, C. (2020). *Using reinforcement learning models in social neuroscience: frameworks, pitfalls, and suggestions of best practices*. 1–5.
- Zhang, X., & Si, C. (2018). *Prefrontoparietal dysfunction during emotion regulation in anxiety disorder : a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies*. 1183–1198.
- Zhong, W., Li, Y., Feng, Q., & Luo, M. (2017). Learning and stress shape the reward response patterns of serotonin neurons. *Journal of Neuroscience*, 37(37), 8863–8875. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1181-17.2017>
- Zhou, T., Sandi, C., & Hu, H. (2018). Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Current Opinion in Neurobiology*, 49, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.006>
- Zhou, T., Zhu, H., Fan, Z., Wang, F., Chen, Y., Liang, H., Yang, Z., Zhang, L., Lin, L., Zhan, Y., Wang, Z., & Hu, H. (2017). History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science*, 357(6347), 162–168. <https://doi.org/10.1126/science.aak9726>
- Zotev, V., Phillips, R., Young, K. D., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2013). Prefrontal control of the amygdala during real-time fMRI neurofeedback training of emotion regulation. *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079184>