

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2010

Thèse n°

THESE
pour le
DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2010

par **Steeve Laquitaine**
né le 29 février 1984 à Saint-Claude

**Les bases neuronales de l'apprentissage décisionnel au sein des ganglions de la base :
Étude électrophysiologique et comportementale chez le primate non humain.**

Membres du Jury

M. Jean Marie Cabelguen	Professeur Université Bordeaux 1	Président
Mlle. Christelle Baunez	Directeur de Recherche CNRS	Rapporteur
M. David Hansel	Directeur de Recherche CNRS	Rapporteur
M. Mathias Pessiglione	Chargé de recherche Inserm	Examineur
M. Thomas Boraud	Directeur de Recherche CNRS	Directeur de Thèse

*A Céline,
pour son soutien indéfectible*

Remerciements

L'ensemble de ces travaux a été réalisé au sein du laboratoire « Mouvement Adaptation Cognition » (CNRS UMR 5227) de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Je remercie tout d'abord mon Directeur de thèse, **Thomas Boraud**, père de ce projet de thèse. Je le remercie pour sa présence ainsi que pour la qualité de sa supervision.

Je remercie le Dr **Yonatan Loewenstein**, qui par sa rigueur et sa concision m'a beaucoup apporté dans la réflexion scientifique.

Je remercie le Docteur **Jean-René Cazalets**, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je remercie également le Professeur **Bernard Bioulac**.

Je remercie le Dr **Erwan Bézard** pour la pertinence de ses conseils et questions.

Je tiens à remercier le Dr **Jean Marie Cabelguen**, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Il a également été un de mes enseignants, et je souhaite le remercier de la grande qualité de ses cours. Mes remerciements vont également aux Drs. **David Hansel**, **Mathias Pessiglione** ainsi que **Christelle Baunez** pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Mes remerciements les plus sincères vont au Dr **Abdelhamid Benazzouz** qui m'a initié à la recherche en Neurosciences. Je souhaite remercier tout particulièrement le Dr **Jonathan Chetrit** qui m'a permis d'arriver jusqu'à ce jour. Il m'a accompagné, aidé, conseillé tout le long de ma formation à la recherche. Son amitié et sa confiance me sont très précieuses. Je tiens également à remercier **Rabia Benazzouz**, pour toute l'aide qu'elle a bien voulu m'apporter ainsi que pour sa grande gentillesse. Son aide et celle du Dr **Abdelhamid Benazzouz** m'ont permis de poursuivre ma thèse dans de bonnes conditions.

Je tiens tout particulièrement à remercier les Drs **Martin Guthrie** et **André Garenne**, pour leurs conseils d'une clarté inestimable. Mon souhait le plus vif aurait été de les avoir eus pour professeur durant mon cursus. Je remercie le Dr **Alain Marchand** dont la passion et la curiosité scientifique m'ont inspiré. Je souhaite également remercier **Tho-Haï Nguyen** ainsi qu'**Hugues Orignac**, **Laura Cardoit** et **Michel Goillandeau** pour leur aide essentielle, leur disponibilité et le travail qu'ils ont fourni dans le but de m'aider à réaliser ma thèse. Je les

remercie de leur grande patience et de leur bonne humeur. Ils m'ont beaucoup appris au niveau expérimental.

Je remercie profondément les Dr **Philippe De Deurwaerdere**, **Romuald Nargeot**, **Didier Morin** et **Denis Combes** qui m'ont initié aux Neurosciences. Je remercie le Dr **Romuald Nargeot** pour ses nombreux conseils, notamment dans le domaine des statistiques. Je remercie le Dr **Morgan Jego** qui m'a fait confiance et m'a permis de me forger une expérience de qualité dans l'enseignement.

Je tiens également à remercier tous les membres de l'équipe « **Basal Gang** » : Christian Gross, François Gonon, Bérangère Ballion, Rachida Ammari, Sandra Dovero, Agnès Nadjar, Cyril Dejan, Benjamin Pasquereau, Marina Polito, Sylvia Navailles. Je remercie aussi tous les membres du **laboratoire MAC** : Geneviève, Elisabeth, Marie-Françoise, Nizam et tous ceux que j'ai oublié de nommer ici.

Aux copains non-BG team, avec qui j'ai passé des moments extraordinaires **Amandine**, **Quentin**, **Nicolas**, **Loïc**, **Anna**.

A ceux que j'ai eu l'honneur de rencontrer : **Rinske**, **Asier**, **Mark**

Merci aux conversations les plus passionnantes avec **Anne**, **Anna**, **Liliana**, **Emilie**, **Julien**...

Un grand merci aux membres de l'équipe de Physiopathologie des réseaux neuronaux médullaires du Dr **Frédéric Nagy** du laboratoire INSERM U 862. Ils m'ont accueilli chaleureusement durant mon séjour parmi eux.

Des remerciements particuliers vont à **Franck Bagnères**, **Christelle Rouveyre** et **Mickael Herfuth**. Sans eux, je n'aurai jamais pu effectuer ma thèse. Leur amitié et leur soutien resteront chers à mes yeux.

Des remerciements tout particuliers vont à : **Stéphanie et Claire**, mes plus anciennes connaissances et plus chères amitiés au laboratoire, **Emilie et Géraldine** pour leur grande ouverture d'esprit, **Aude** pour sa gentillesse et sa sensibilité, **Cristina et Julien** pour leur dynamisme.

Mes remerciements spéciaux vont à : **KUBO Mayuko**, **MANABE Asami**, **OTA Tomohiro** pour leurs encouragements réguliers, leur support et leur confiance et pour m'avoir offert leur amitié.

SOMMAIRE

Résumé	
Abréviations	
Production scientifique	
1 - INTRODUCTION	18
1.1 - LES COMPORTEMENTS DECISIONNELS	18
1.1.1 - Définition	18
1.1.2 - Les théories de la décision	18
1.1.2.1 - Psychologie de la prise de décision.	20
1.1.2.2 - La prise de décision en Economie	21
1.1.2.3 - La prise de décision en sciences cognitives.....	26
1.1.3 - Vers une approche unifiée de la décision	30
1.2 - LES SUBSTRATS NEURONAUX DE LA DECISION	31
1.2.1 - Description anatomique et fonctionnelle des différentes structures cérébrales impliquées dans la prise de décision	31
1.2.1.1 - Anatomie du cortex.....	31
1.2.1.2 - Les aires corticales et la décision.....	34
1.2.1.2.1 - Cortex orbitofrontal : encodage de la valeur subjective	34
1.2.1.2.3 - CPFdl: encodage des schémas et des choix	36
1.2.1.2.4 - Cortex cingulaire : mise à jour des schémas.....	38
1.2.1.2.2 - Cortex pariétal : encodage de la valeur des actions oculaires.....	39
1.2.2 - Description anatomique et fonctionnelle des aires sous-corticales impliquées dans la décision	42
1.2.2.1 - La substance noire compacte	42
1.2.2.2 - Les ganglions de la base (GB)	44
1.2.2.2.1 - Striatum.....	44
1.2.2.2.1.1 - Neurones de projection striataux	45
1.2.2.2.1.2 - Interneurones.....	47
1.2.2.2.1.3 - Afférences striatales.....	49
1.2.2.2.1.4 - Effets dopaminergiques	51
1.2.2.2.1.4 - Interactions intra-striatales.....	52
1.2.2.2.2 - Noyau sous-thalamique.....	55
1.2.2.2.3 - Globus pallidus externe.....	56
1.2.2.2.4 - Globus pallidus interne	56
1.2.2.2.5 - Substance noire réticulée	60

1.2.2.2.6 - Organisation interne du réseau.....	60
1.2.2.2.6.1 - Remise en cause du concept des voies directe et indirecte	63
1.2.2.3 - Modèles d'organisation fonctionnelle.....	65
1.2.2.4 - Les GB : substrats sous-corticaux de la valeur de l'action et de la sélection de l'action.....	68
1.3 - L'APPRENTISSAGE DECISIONNEL.....	73
1.3.1 - L'apprentissage par renforcement en intelligence artificielle : un mécanisme pour apprendre la valeur subjective	73
1.3.1.1 - Les processus de décision markoviens	74
1.3.1.2 - La méthode de différence temporelle et les architectures acteur-critique ..	75
1.3.2 - Substrats sous-corticaux de la valeur de l'action.....	78
1.3.2.1 - Analogie entre dopamine et erreur de différence temporelle.....	78
1.3.3 - Modèles computationnels de type acteur-critique	81
1.3.3.1 - Le premier modèle acteur-critique des GB.....	81
1.3.3.2 - Autres modèles acteur-critique	83
1.4 - OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	86
2 - MATERIEL ET METHODES.....	91
2.1 - SOIN DES ANIMAUX	91
2.2 - ENTRAINEMENT	91
2.3 - CHIRURGIE.....	92
2.4 - TACHE COMPORTEMENTALE	92
2.5 - ENREGISTREMENTS.....	93
2.6 - ANALYSES.....	94
2.6.1 Généralités.....	94
2.6.2 Codage d'informations cognitives & motrices.....	94
2.6.3 Acquisition du codage des informations motrices	95
2.7 - HISTOLOGIE.....	96
2.8 - CONSIDERATIONS ETHIQUES	96
3 - RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	99
3.1 - COMMENT LES GB PARTICIPENT A LA PRISE DE DECISION : ENCODAGE DES PREFERENCES COMPORTEMENTALES.....	99
3.1.1 - Résumé.....	99
3.1.1.1 - Introduction.....	99
3.1.1.2 - Résultats principaux.....	100
3.1.2 - <i>Article 1:</i>	102
3.1.1.3 - Résultats complémentaires.....	120
3.2 COMMENT LES GB ACQUIERENT-ILS LES INFORMATIONS NECESSAIRES A LA SELECTION DE L'ACTION ?.....	122

3.2.1. Introduction	122
3.2.1. Résultats	122
4 - DISCUSSION	129
4.1 - CHOIX ET LIMITES DE LA METHODE EXPERIMENTALE UTILISEE	130
4.2 - REVISION DE L'HYPOTHESE DE RATIONALITE ET JUSTIFICATION DE L'APPROCHE EMPLOYEE.....	131
4.2 - IMPLICATIONS DES GB DANS L'APPRENTISSAGE DECISIONNEL	133
4.3 - PROPOSITION D'UN NOUVEAU MODELE D'ORGANISATION FONCTIONNELLE	137
4.4 - PERSPECTIVES	140
5 - BIBLIOGRAPHIE	145
6 - PUBLICATIONS ANNEXES	164

RESUME

Une question fondamentale en neuroscience, ainsi que dans de nombreuses disciplines s'intéressant à la compréhension du comportement, telles que la Psychologie, l'Economie, et la Sociologie, concerne les processus décisionnels par lesquels les animaux et les humains sélectionnent des actions renforcées positivement ou négativement. Les processus décisionnels ainsi que leur base neuronale demeurent mal compris. D'autre part de nombreuses études ont révélé que les humains ainsi que les animaux prennent souvent des décisions sous-optimales. Notre principal objectif a été de comprendre la raison de ces comportements sous-optimaux. Par ailleurs, l'altération des processus sous-tendant la prise de décision, entraîne des pathologies. La compréhension des mécanismes décisionnels est essentielle au développement de stratégies de traitements plus efficaces. Dans cette étude nous avons proposé une nouvelle approche de l'étude des comportements décisionnels, basée sur l'hétérogénéité des préférences créées au cours de l'apprentissage du choix. Puis nous avons corrélé l'activité du putamen et du globus pallidus interne aux comportements préalablement décrits. Nos résultats montrent que bien que les primates apprennent à identifier la meilleure option et convergent vers une stratégie optimale dans un nombre important de sessions, ils n'arrivent pas en moyenne à optimiser leur comportement. Nous avons montré que ce comportement suboptimal des primates est caractérisé par la création de préférences irrationnelles par ces derniers pour des paramètres non pertinents de l'environnement. Nous avons finalement montré que bien qu'un faible nombre de neurones du putamen encode la valeur de l'action, leur contribution à l'activité de population est faible. L'activité du putamen reflète les futures performances des primates et prédit donc la formation des comportements irrationnels et rationnels.

ABSTRACT

A fundamental question in neuroscience, as well as in various fields such as economics, psychology and sociology, concerns the decision making processes by which animals and humans select actions based on reward and punishment. Both decision making processes and their neural basis are still poorly understood. Also, both human and animals often make suboptimal decisions in many tasks studied. Our first aim is to improve the understanding of why such sub-optimal decisions are made. Also, the alteration of decision making processes causes diseases, the understanding of whose mechanisms is essential in developing better treatment strategies. In this report, we propose a new approach which consists in extracting the neural substrates of choice behavior heterogeneity in between sessions. Our results show that although primates learn on average to identify the best option and converge to an optimal policy in a consequent number of sessions, they fail on average to optimize their behavior. We revealed that this suboptimal behavior was characterized by an unexpected high behavioral heterogeneity during the task that was due to the creation of irrelevant preferences by the monkeys. We finally show that although a few neurons of the putamen encode the action value, their contribution to the overall population activity is weak. Putamen activity rather reflects the futures performances and predicts the creation of rational and irrational behaviors.

ABREVIATIONS

(Convention adoptée pour le texte et les schémas)

a et a' : action à deux pas de temps successifs

α : activité neuronale contrôle (durant la période entre les essais)

A : ensemble des actions possibles

Ach : acétylcholine

AMYG : amygdale,

AIP : aire intra pariétal antérieure du cortex pariétal

ARNm : acides ribonucléique messenger

β : facteur d'apprentissage

CC : cortex cingulaire

CCA (français) ou *CGa* (anglais, Figure 3) : cortex cingulaire antérieur

CCAd : cortex cingulaire antérieur dorsal

CCAv : cortex cingulaire antérieur ventral

CCP (français) ou *CGp* (anglais, Figure 3) : cortex cingulaire postérieur

CF : cortex frontal

CM-Pf : complexe centre médian – noyau parafasciculaire

COF (français) ou *OFC* (anglais, Figure 3 et 15) : cortex orbitofrontal

CP : cortex pariétal

CPF (français) ou *PFC* (anglais, Figure 3) : cortex préfrontal

CPFdl (français) ou *dlPFC* (anglais, Figure 15) : cortex préfrontal dorsolatéral

CTX : cortex

CS : *conditional stimulus* (Figure 11), dénomination anglaise pour stimulus conditionnel

DA : dopamine

RD : récepteur dopaminergiques

EU : *Expected utility*, dénomination anglaise pour utilité attendue

EV : *Expected value*, dénomination anglaise pour valeur attendue

FEF (anglais, Figure 3): *frontal eye field*, dénomination anglaise pour champ oculaire du cortex frontal

FSI : *fast spiking interneuron*, dénomination anglaise pour interneurone rapide

GABA : acide γ -aminobutyrique

γ : facteur de dévaluation

g : gain du codage directionnel d'un neurone présentant une sélectivité spatiale

GB : ganglions de la base

GLU : glutamate

GP : globus pallidus

GPe : globus pallidus externe

GPi : globus pallidus interne

IPM : cortex intra pariétal médian

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

IPL (français) ou LIP (anglais, Figure 3 et 15) : aire intra pariétale latéral du cortex pariétal

LTS : low threshold spike, dénomination anglaise pour neurone à bas seuil de décharge

MI : cortex moteur primaire

MT : aire médio-temporale

NA : noradrénaline

NEM ou NP (figure 5): neurone striataux de projection ou neurones épineux de tailles moyennes

NST : noyau sous-thalamique

p : probabilité d'occurrence des renforcements

P : prédiction de la récompense

PA : potentiel d'action

π : politique comportementale (c'est-à-dire l'ensemble des actions possibles)

PLTS : *persistent depolarisation low-threshold spike*, dénomination anglaise pour neurone plateau de dépolarisation

r : récompense

R : récompense cumulée correspondant à la somme de tous les futurs signaux de renforcements

s et s' : état du système à deux pas de temps successifs

S : ensemble des états possibles du système

SB : substance blanche

SC : *superior colliculus* (Figure 3), dénomination anglaise pour colliculus supérieur

SEF : *supplementary eye field* (Figure 3), dénomination anglaise pour champ oculaire supplémentaire

SNC : substance noire compacte

SNr : substance noire réticulée

θ : direction de présentation de la cible

θ_0 : direction préférentielle d'un neurone présentant une sélectivité spatiale

T : fonction de transition indiquant pour tout couple (état, action) la probabilité que l'agent se trouve au pas suivant

NT : neurone à activité tonique

Th ou THAL : thalamus

u : utilités attribuées par chaque individus

V : fonction valeur

v : valeur subjective associée au renforcement

VApc : *nucleus ventralis anterior pars parvicellularis*

VIP : aire intra pariétale ventrale du cortex pariétal

VLo : *nucleus ventralis lateralis pars oralis*

VLm : *nucleus ventralis lateralis pars medialis*

VTA : *ventral tegmentale area* (Figure 3), dénomination anglaise pour aire tegmentale ventrale.

w : impact de la probabilité sur l'attractivité de la perspective d'avoir un renforcement

x : magnitude du renforcement

y : activité de décharge d'un neurone présentant une sélectivité spatiale

5HT : sérotonine

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

- Publications dans des revues à comité de lecture:

Chetrit J., Ballion B., **Laquitaine S.**, Belujon P., Morin S., Taupignon A.I., Bioulac B., Gross C.E. and Benazzouz A.

Involvement of Basal Ganglia Network in Motor Disabilities Induced by Typical Antipsychotics.

Plos One, 2009, 4(7), e6208. doi:10.1371/journal.pone.0006208

Laquitaine S., Loewenstein Y., Boraud T.

Putamen neurons predict learning behavior in primates.

(Soumis)

- Communications affichées :

2010 Laquitaine S., Loewenstein Y., Boraud T.

Learning of the two-armed bandit reward schedule by primates reveals complex choice strategies underlying different neural activity patterns. "

IBAGS, Chicago, Juin, 2010

2009 Laquitaine S., Loewenstein Y., Gross C., Hansel D., Boraud T.

Learning behaviour in a two alternative decision task in primate follows a linear single free parameter probability matching law.

9ème colloque de la société des Neurosciences; Journée de l'école doctorale de Bordeaux 2, 2009.

2009 Laquitaine S., Loewenstein Y., Gross C., Hansel D., Boraud T.

Learning behaviour in a two alternative decision task in primate follows a gradient based learning rule.

"Neurocomp09" (Computational Neuroscience: From Multiple levels to Multi-level, Bordeaux, Octobre 16-18, 2009.

2009 Laquitaine S., Loewenstein Y., Boraud T.

Learning of the two-armed bandit reward schedule by primates reveals complex choice strategies underlying different neural activity patterns. "

SFN (Society for Neuroscience), Octobre, 2009

- *Communications orales* :

- 2007 *Modulation of SNr activity with a DRD5 inverse agonist, perspective to the physiopathology of Parkinson Disease.*
Meeting of French Basal-Ganglia Club, Croisic, Juin 6-8, 2007.
- 2009 *Investigating the synaptic and neuronal mechanisms in the BG that contribute to operant conditioning.*
Franco-Israeli workshop in Neurorobotic, Jerusalem, Israel, Novembre 24-25, 2008.
- 2009 *Action selection reinforcement learning in the basal Ganglia: an electrophysiological and computational approach in the non human primate.*
Meeting of French Basal-Ganglia Club, Bordeaux, 2009.
- 2010 *Dorsolateral Putamen neurons predict irrational preferences in a motivated choice learning task.*
Meeting of Bordeaux' laboratories, Bordeaux, Avril, 15, 2010
- 2010 *Putamen neurons predict primates' irrational behavior.*
Tokyo Riken, Août 2010.

INTRODUCTION

1 - INTRODUCTION

1.1 - LES COMPORTEMENTS DECISIONNELS

1.1.1 - Définition

Selon Masanao Toda (1976): « *un processus de décision est composé d'un ensemble de sous-processus relatifs à la sélection de l'alternative, ou d'un plan, et à son exécution* ».

L'ensemble de ces sous-processus pourrait se résumer en 3 étapes principales : (1) **l'identification** de l'état de l'environnement ou en d'autres termes la reconnaissance des différentes options proposées par ce dernier, (2) **l'évaluation** des différentes réponses comportementales possibles dans cet état de l'environnement, sur la base de leur capacité à satisfaire le but fixé, et finalement (3) **la sélection** et l'exécution de la réponse comportementale à laquelle la plus haute valeur a été attribuée (Rubinstein, 1998, voir §1.1.1.2).

1.1.2 - Les théories de la décision

Le comportement décisionnel est une question fondamentale figurant dans toutes les branches des sciences comportementales et sociales recherchant à élucider les lois fondamentales régissant le comportement humain ainsi que les phénomènes sociaux. Les comportements de choix ont été étudiés traditionnellement dans plusieurs disciplines telles que la Psychologie, l'Economie et la Sociologie et ce depuis plusieurs décennies. Bien que de nombreuses théories aient été proposées afin d'expliquer ou de décrire les comportements de choix, ces comportements demeurent mal compris. La validité de ces théories pourrait être apportée par

l'étude des mécanismes neuronaux sous-tendant ces comportements. Au cours des deux précédentes décennies, d'importants progrès en neurosciences ont permis de mieux comprendre comment le cerveau combine les informations sensorielles nécessaires à la sélection et l'exécution des réponses comportementales. Stimulées pour une part par la volonté de comprendre les bases neuronales sous-tendant les comportements normaux et pathologiques, ces études ont permis d'améliorer notre compréhension du comportement.

L'ensemble de ces disciplines convergent aujourd'hui en une seule discipline unifiée dont le but ultime est d'apporter une compréhension unifiée du comportement humain, la neuroéconomie. Alors que les économistes et psychologues apportent les outils conceptuels à la compréhension et à la modélisation du comportement, les neurobiologistes mettent en évidence les mécanismes sous-tendant ces comportements.

Au cours de ce travail, nous avons cherché à décrire et à comprendre le comportement d'apprentissage de l'action. Nous nous sommes ensuite intéressés au rôle fonctionnel des ganglions de la base (GB) dans les comportements observés, en étudiant comment les préférences comportementales subjectives sont encodées au sein des GB. Nous avons également étudié comment ce réseau de noyaux sous-corticaux apprend à intégrer à la fois les paramètres cognitifs et moteurs nécessaires à la sélection et l'exécution des réponses comportementales. Nous avons finalement souhaité comparer nos données à différents modèles de prise de décision développés en intelligence artificielle.

Avant de présenter nos résultats, nous résumerons les principaux apports théoriques à la compréhension des comportements décisionnels et d'apprentissage de l'action puis nous décrirons les principales structures cérébrales impliquées ainsi que leur rôle fonctionnel dans ces processus comportementaux. Nous postulons finalement un modèle de l'architecture

fonctionnelle des systèmes cérébraux sous-tendant les comportements de choix et d'apprentissage de l'action.

1.1.2.1 - Psychologie de la prise de décision.

La Psychologie a d'abord apporté une description de nombreux phénomènes cruciaux à la compréhension des comportements de choix individuels et agrégés. Elle décrit généralement les comportements décisionnels en analysant les multiples composants de la décision (voir citation Masanao Toda §1.1.1) et en s'attachant à rendre compte des principes dynamiques qui la structurent. En Psychologie, les comportements décisionnels sont envisagés comme étant l'ensemble des actions résultant d'une suite d'opérations cognitives dont le but est de faciliter l'adaptation de l'individu à des situations qui diffèrent dans leur nature et leur finalité. Elle postule que les actions motivées vers la satisfaction d'un but sont généralement sélectionnées en fonction de leur degré de désirabilité. L'expression comportementale des choix révèle donc la préférence attribuée aux actions. La nature de ces préférences dépend de nombreux facteurs internes et externes. Elle repose dans un premier temps sur les « schémas internes » que l'on se fait de l'environnement (Hayes-Roth & Hayes-Roth, 1979, Iyengar, 1991, Walker, 1988). Un schéma de pensée est une représentation hypothétique de l'environnement ou de soi, d'autres individus, de groupes ou d'une séquence d'évènements se déroulant dans l'environnement (Fiske & Taylor, 1991). La nature partielle ou complète de ces représentations dépend de certaines propriétés importantes : le risque, l'ambiguïté (Allais, 1953, Einhorn & Hogarth, 1985, Ellsberg, 1961) et l'incertitude (Smithson, 1989) présents dans l'environnement. L'environnement est ambigu lorsque les informations qu'il procure concernant son état peuvent être interprétées de plusieurs façons différentes alors qu'il est incertain lorsqu'il peut présenter divers états dont la probabilité d'occurrence n'est pas totalement prédictible. Lorsque la probabilité d'occurrence des états est objectivement quantifiable, on parle de risque (Knight, 1921). Pour tester la cohérence de

ses représentations, l'individu utiliserait un ensemble de stratégies, ou heuristiques (Geva & Mintz, 1997). Deux heuristiques les plus connues ont eu une influence majeure sur les travaux en intelligence artificielle ayant tenté d'imiter les comportements humains (Sutton & Barto, 1998). Afin d'évaluer l'état de l'environnement, l'heuristique la plus simple et la plus répandue repose sur la règle d'essai et d'erreur (Ashby, 1960). Elle consiste généralement à faire d'abord une hypothèse sur l'état de l'environnement puis à tester cette hypothèse. Le signal d'erreur résultant de la différence entre l'hypothèse faite par l'individu et l'état révélé par l'expérimentation permet d'améliorer sa représentation interne de l'environnement. L'emploi de cette heuristique connaît actuellement un important succès en intelligence artificielle du à son efficacité à imiter les comportements d'apprentissage dans divers contextes décisionnels (voir §1.1.2.1). Une autre heuristique très connue en Psychologie mais peu utilisée en intelligence artificielle, est la tendance des individus à créer des biais, en se reposant de manière exagérée sur une information particulière de l'environnement (Schkade & Kahneman, 1998, Tversky & Kahneman, 1974). Ces processus cognitifs sont motivés et/ou modulés par divers autres facteurs internes tels que les émotions, les humeurs (Bechara, 2000, Loewenstein et col., 2001), ou externes, tels que l'environnement social (Allport, 1920). Ils varient en fonction des traits de personnalité (Allport, 1937) ou de la projection sociale que l'individu se fait de sa personnalité (Katz & Allport, 1931).

Généralement et de manière relativement consensuelle, les études en Psychologie concluent que les individus adhèrent rarement aux modèles rationnels de choix quant aux stratégies qu'ils adoptent (Hoch et col., 2001, voir §1.1.1.2, Payne et col., 1992). L'hétérogénéité inter-individuelle observée dans les stratégies décisionnelles employées dans des contextes identiques semblent appuyer cette hypothèse (Stein & Welch, 1997).

1.1.2.2 - La prise de décision en Economie

L'étude des comportements décisionnels en Economie débute par l'analyse des activités de marché par Adam Smith (1776). La plupart des programmes de recherche en Economie qui ont suivis se sont peu inspirés des idées construites en Psychologie concernant l'irrationalité des individus. Une grande part des économistes accepte l'idée majeure avancée en Psychologie selon laquelle le comportement reposerait sur des préférences. Mais ils considèrent qu'une explication utile des comportements décisionnels doit commencer par la proposition d'hypothèses rendant le comportement formellement compréhensible. Une telle compréhension ne peut être atteinte que par une analyse théorique et mathématique des choix des individus. Les théories en Economie se sont donc naturellement basées pour la plupart sur l'hypothèse selon laquelle les individus font des choix rationnels. La rationalité se définit comme étant la compatibilité entre les choix et leur valeur objective. La valeur objective d'un choix se mesure sur sa capacité à satisfaire l'objectif fixé initialement. Le comportement rationnel cherche à optimiser la valeur associée aux conséquences des choix. Les économistes postulent que la préférence la plus forte est attribuée aux choix dont la valeur objective est la plus élevée. Dès les années 1930, Samuelson, Arrow et Debreu étudient la structure mathématique des choix et des comportements de marché (Samuelson, 1938). Se basant sur l'hypothèse de rationalité des choix, ils proposent des modèles de choix idéaux caractérisés par une allocation la plus efficace des ressources.

L'Economie a ensuite proposé de nombreuses théories et outils mathématiques permettant de déduire des signaux physiques environnementaux une variable intermédiaire appelée utilité ou valeur permettant de décrire et de prédire les choix. Cette variable intermédiaire est une mesure de la satisfaction relative des individus déduite des préférences révélées par leur comportement. Les théories avancées se sont pour les plus importantes inspirées des travaux de Pascal qui a proposé au XVII^{ème} siècle la théorie de la valeur attendue (le terme anglo-saxon est « expected value »). Cette théorie prend uniquement en compte la magnitude et la

probabilité d'occurrence des renforcements telles qu'elles apparaissent dans les contextes financiers (**équation 1**).

$$EV = p.x \text{ (équation 1)}$$

Où *EV* est la valeur attendue, *x* la magnitude du renforcement et *p* la probabilité d'occurrence des renforcements. Cependant, bien qu'efficace à la description des comportements de choix simples, cette théorie ne peut expliquer certains comportements de choix plus complexes (Von Neumann & Morgenstern, 1947). D'autres théories plus complètes se sont par la suite développées. Elles se sont intéressées à des situations générales où les sujets sont en interaction avec des environnements délivrant des renforcements incertains, étalés dans le temps, ou dont ayant une valeur personnelle pour les sujets. Au cours de ces études, la probabilité d'occurrence des renforcements est connue du sujet, et la valeur subjective du renforcement dépend de la relation du sujet à ce dernier. Ces théories se sont inspirées des travaux de Bernoulli. Afin d'expliquer les comportements observés dans de tels contextes, ce dernier avait proposé la théorie de l'utilité attendue (le terme anglo-saxon est « *expected utility* »). Utilisée et développée par la suite par Von Neumann et Morgenstern, la théorie de l'utilité attendue s'impose comme une des théories majeures (1947). Elle postule que les préférences des individus sont descriptibles par une fonction mathématique qui intègre la probabilité d'occurrence des renforcements ainsi que les utilités attribuées par chaque individu à ces renforcements (**équation 2**).

$$EU = p.u(x) \text{ (équation 2)}$$

Ou EU est l'utilité attendue (anglo-saxon : « expected utility »), p la probabilité d'occurrence des renforcements, u les différentes utilités attribuées à ces renforcements par chaque individu, x la magnitude de ces renforcements. Cette théorie s'est montrée particulièrement utile à l'explication des comportements de choix divergeant des prédictions de la théorie de la valeur attendue tels que ceux observés dans les contextes de risque. Par exemple, à un renforcement de magnitude x sera attribuée une plus haute valeur par un individu selon qu'il est pauvre ou riche. Elle s'est déclinée en d'autres théories telles que la théorie de l'utilité attendue subjective (Savage, 1954). Cette dernière prend en compte l'utilité attribuée par l'individu au renforcement ainsi que son évaluation personnel de la probabilité d'occurrence de ce renforcement en condition d'incertitude. Une autre théorie est la théorie de l'utilité différée, adaptée aux situations où les renforcements sont étalés dans le temps. Ces théories démontrent que les individus se comportent « comme si » ils avaient une fonction d'utilité continue qui lie la valeur affective qu'ils attribuent à leur gain à sa valeur objective. De plus ils agissent « comme si » leurs actions avaient pour but de maximiser l'utilité totale obtenue. Ce nouveau cadre de pensée a apporté une alternative quantifiable à la nature psychologique de la préférence. Il a en effet proposé de nouvelles théories permettant de déduire des choix observés les propriétés physiques des préférences non observables (Bruni & Sugden, 2007).

Les limites d'applications de ces axiomes qui ont enrichi la définition de l'utilité se révèlent cependant dans de nombreuses expériences plus récentes. Les expériences d'Allais et Ellsberg montrent ainsi que l'aversion au risque et à l'ambiguïté, caractérisée par l'incertitude associée aux probabilités d'occurrence des renforcements par les individus ou à leur méconnaissance peut influencer leur choix d'une manière qui viole les prédictions de l'axiome d'utilité attendue (Allais, 1953, Ellsberg, 1961). Dans son paradoxe, Allais utilise un contexte décisionnel présentant des alternatives de valeurs attendues différentes. L'une de ces alternatives, sans être l'option de plus haute valeur attendue, est certaine. Il montre que les

individus préfèrent les options certaines, ignorant la magnitude associée à ces derniers. Ellsberg utilise également un contexte décisionnel présentant des alternatives de valeurs attendues différentes, mais dans son expérience, la loi de probabilité d'une seule des alternatives est connue. Dans ce cas, la majorité des individus choisit l'alternative dont elle connaît la probabilité d'occurrence. Cette approche psychologique et expérimentale base son explication des comportements décisionnels sur des observations mises en évidence par l'expérimentation. Elle ne se base pas sur l'hypothèse de rationalité des choix. Ces travaux rappellent l'importance du rôle des émotions dans les processus décisionnels, tel qu'il a été mis en évidence par les travaux en Psychologie. Ils poussent à recadrer les contextes décisionnels dans lesquels l'hypothèse de rationalité sur laquelle se basent les axiomes d'utilité demeure valide. La théorie la plus importante est la théorie de la perspective proposée par Kahneman et Tversky (1992). Elle se fonde sur les apports et les méthodes expérimentales de la Psychologie pour expliquer les nombreuses divergences observées entre le comportement et la théorie de l'utilité attendue, telles que mises en évidence dans le paradoxe d'Allais. Elle généralise les contextes d'applications de la théorie de l'utilité attendue en postulant que l'évaluation des conséquences des actions d'un individu est liée de manière non linéaire à leur probabilité objective d'occurrence (**équation 3**).

$$V(x,p) = w(p).v(x) \text{ (équation 3)}$$

Où V est la valeur attribuée à la perspective d'obtenir un renforcement de magnitude x et de probabilité d'occurrence p . Le paramètre v mesure la valeur associée au renforcement et $w(p)$ mesure l'impact de la probabilité sur l'attractivité de cette perspective. Dans cette théorie la fonction d'utilité $u(x)$ (modélisant l'effet sur les choix de facteurs tels que le niveau de richesse socio-économique par exemple) est remplacée par la fonction de valeur $v(x)$. Cette

nouvelle fonction prend en compte l'impact des gains et pertes sur les comportements décisionnels relativement à un point de référence.

Les travaux actuels tentent d'apporter une compréhension unifiée des comportements décisionnels. Pour cela, de nombreux programmes de recherche s'axent sur le développement des théories présentées et tentent d'identifier leurs corrélats neurobiologiques.

1.1.2.3 - La prise de décision en sciences cognitives

L'investigation de la dimension cognitive des processus décisionnels provient de l'interaction de deux approches de l'étude des bases neuronales du comportement : une approche neurologique et une approche physiologique. L'approche neurologique se fonde sur les études menées sur des patients humains ou des modèles d'expérimentation animaux possédant des lésions cérébrales et soumis à des tâches comportementales. Des troubles de la décision apparaissent chez des malades porteurs de lésions cérébrales (Clark et col., 2003, Manes et col., 2002), atteints de maladies neuro-dégénératives (Pagonabarraga et col., 2007) ou de maladies psychiatriques (Lee et col., 2007, Quintana et col., 2004, Vink et col., 2006), ou chez des toxicomanes (Hoffman et col., 2006, Simon et col., 2000). Ces troubles nous éclairent sur les bases neuronales des mécanismes décisionnels. La localisation des aires cérébrales impliquées montre que les processus de décision résultent de mécanismes mobilisant de nombreuses aires du cerveau. Ces processus impliquent différents circuits qui relient plusieurs structures entre elles, en particulier les boucles thalamo-corticales qui comprennent le thalamus (Th), les ganglions de la base (GB) et le cortex frontal (CF). Ces boucles ont à la fois des fonctions émotionnelles, associatives et motrices. Par ailleurs, des déficits cognitifs liés à la décision chez les patients parkinsoniens suggèrent un rôle spécifique de la dopamine (Brown et col., 1993, Cooper et col., 1994, Jordan et col., 1992, Malapani et

col., 1994, Pagonabarraga et col., 2007). En effet, la maladie de Parkinson, qui se manifeste par une rigidité posturale, un ralentissement moteur, des tremblements, des troubles cognitifs et émotionnels, est due à un déficit de la dopamine au niveau des GB. Ces patients manifestent une difficulté à déclencher des actes moteurs. Ce déficit peut être surmonté en montrant un objectif à un patient, ou en lui initiant le premier mouvement. Il s'agit donc bien d'une difficulté à initier l'acte de façon endogène, en l'absence de stimuli sensoriels. La dopamine semble impliquée dans les processus de décision motrice. Un moyen de confirmer cette hypothèse a été d'étudier les fonctions cognitives chez des patients toxicomanes, en particulier ceux qui ont consommé des doses importantes d'amphétamine. En effet, l'administration chronique de cette substance induit par la suite une réduction du niveau de dopamine dans les GB. Les consommateurs d'amphétamine mettent plus longtemps pour prédire les conséquences de leurs décisions et ont aussi une tendance à choisir les issues les moins probables (Rogers et col., 1999). D'autre part, un symptôme intéressant associé à la maladie de Parkinson correspond à la lenteur obsessionnelle. Ce trouble très particulier se traduit par des symptômes d'hésitation, de ritualisme dans des actions simples, et de décomposition de séquences d'actions complexes en éléments de mouvements simples accomplis après de longues délibérations (Hymas et col., 1991). Ce type de décomposition a aussi été observé dans d'autres pathologies neurologiques liées aux GB telles que le syndrome de Gilles de La Tourette (Robertson & Stern, 1997). Les patients présentant une lenteur obsessionnelle n'ont pas de déficits dans les tests purement spatiaux mais se trompent si on leur demande de changer les règles pour résoudre ces problèmes. Cette difficulté à changer de règle est liée à des lésions du circuit neuronal impliquant le COF et les structures sous-corticales (Clark et col., 2003, Hymas et col., 1991, Manes et col., 2002, Vink et col., 2006). D'autres lésions des ganglions de la base entraînent des troubles de la décision. Le syndrome de la perte d'auto-activation psychique résulte de lésions du globus pallidus interne (Ali-

Cherif et col., 1984) ou de lésions bilatérales des boucles striato-pallido-thalamo préfrontales (Bhatia & Marsden, 1994). Il se caractérise par une réduction sévère de l'activité spontanée des malades, réversible par stimulation extérieure. Un deuxième symptôme caractéristique est l'apparition de formes de compulsions similaires à celles observées dans les troubles obsessionnels compulsifs, mais sans la composante anxiogène (Laplane et col., 1989). Le cerveau utilise donc des mécanismes très variés pour aboutir à des décisions (Milea et col., 2005). Les uns concernent les bases neuronales du mouvement, d'autres sont à chercher au niveau même de la perception et de son interprétation en fonction des intentions et du contexte. Enfin, d'autres impliquent la sélection et l'inhibition des actes parmi l'ensemble du répertoire d'actions dont nous disposons et parmi celui acquis avec l'expérience. En étroite relation avec le cortex et le système dopaminergique, les GB y jouent un rôle essentiel (Frank, 2006).

L'étude du rôle fonctionnel de ces systèmes apporte une compréhension mécanistique de la manière dont les choix sont faits au niveau neuronal. Elle implique la corrélation de mesures directes d'états biologiques tels que la fréquence de décharge en potentiel d'action des neurones, le changement d'afflux sanguin, et le changement dans la libération de neurotransmetteurs, avec des événements du monde extérieur. Les premiers travaux normatifs, ayant étudié les mécanismes par lesquels ces systèmes cérébraux sous-tendent les comportements décisionnels, se sont intéressés pour des questions pratiques à la prise de décision dans le domaine de la catégorisation perceptuelle (Newsome et col., 1989). Ils ont montré que la fréquence de décharge de neurones d'aires spécifiques du cortex visuel associatif de primates, l'aire médio-temporale (aire MT), effectuant une tâche de catégorisation perceptuelle, encodait un signal perceptuel pouvant être utilisé pour prédire les choix produits par les animaux en réponse à des stimuli sensoriels. Une approche expérimentale similaire à celle menée chez le singe, mais permettant l'étude du comportement

dans des contextes décisionnels plus complexes est réalisée chez l'homme. Elle se fonde sur la technique d'imagerie par résonance fonctionnelle (IRMf), qui permet une mesure indirecte, mais non invasive de l'activité des structures cérébrales recrutées lorsque des sujets sont engagés dans des tâches cognitives. La plupart des études abordant cette problématique sous cet angle ont utilisé des tâches comportementales qui permettent généralement l'étude des comportements humains dans des contextes nécessitant l'évaluation des risques et des gains. Les tâches expérimentales utilisées sont connues sous les termes anglo-saxons de "Iowa gambling task" (Bechara et col., 1994) ou "Cambridge gambling task" (Rogers, 2003). Plus récemment, Paul W. Glimcher a également développé une approche visant à étudier les mécanismes d'adaptation face à un adversaire simulé (2005). Cette approche neurobiologique de la décision offre une nouvelle stratégie pour tester les modèles existant et développer de nouveaux modèles. Elle permet d'approcher les raisons pour lesquelles certains comportements de choix violent les prédictions de la théorie rationnelle d'utilité attendue. Une des hypothèses les plus pertinentes avancée actuellement est que les individus utiliseraient plus d'un système d'évaluation au niveau neurobiologique. Par exemple, les processus impliqués quand la conséquence d'une option est certaine sont différents de ceux impliqués lorsque les conséquences résultantes des actions sont aléatoires (Dickhaut et col., 2003). Cette théorie fournit une explication au paradoxe d'Allais, dans lequel les mécanismes sous-tendant l'aversion à l'ambiguïté seraient différents de ceux impliqués dans les environnements incertains. Sous de nombreuses conditions, ces mécanismes pourraient coopérer et produire des choix similaires à ceux prédits par la théorie de l'utilité attendue, alors que dans d'autres conditions leur fonctionnement produirait des choix divergeant des prédictions de la théorie (Glimcher & Rustichini, 2010). Cette hypothèse est soutenue par des travaux ayant montré l'importance du cortex ventromédian préfrontal dans des tâches où les sujets - patients affectés de lésions de ces mêmes structures ou individus sains - devaient

choisir entre un groupe d'alternative dont la récompense monétaire associée leur était inconnue, reprenant ainsi les conditions expérimentales d'Ellsberg (Bechara et col., 1994). Les patients lésés montrent une absence d'aversion à l'ambiguïté ou aux pertes. Ces travaux ont plus récemment été appuyés par des travaux en imagerie fonctionnelle montrant une plus forte activation de ces aires corticales en condition d'ambiguïté (O'Doherty et col., 2001).

1.1.3 - Vers une approche unifiée de la décision

La plupart des théories de la décision, de la théorie de l'utilité attendue en Economie, à la théorie de la perspective en Psychologie, partagent une conclusion commune. Les individus intègrent les dimensions variées d'une option en une seule mesure particulière de sa valeur objective. La préférence attribuée à une option ou la représentation subjective de sa valeur est révélée par les choix de l'individu. La comparaison entre différents types d'options repose sur cette mesure abstraite, comme « monnaie commune » nécessaire au choix. En se basant sur la notion de préférence apportée par la Psychologie, et en faisant l'hypothèse de la rationalité des choix, les premières théories économiques ont proposé un certain nombre d'axiomes et d'outils mathématiques qui tentent de décrire et d'expliquer les choix. Les études suivantes se basant sur les comportements de choix des individus soumis à l'expérimentation montrent que ces outils demeurent valides. Cependant ils le sont uniquement dans une gamme de contextes décisionnels déterminés. Ces contextes ont été restreints généralement à ceux dans lesquels par exemple, l'individu fait face de manière répétitive à un problème de choix. Comme tout modèle mathématique la théorie d'utilité attendue est une abstraction et une simplification de la réalité. Son efficacité mathématique ne garantit pas qu'elle soit pertinente à l'explication des comportements humains et animaux. Cependant sa clarté mathématique facilite la mise au point d'expériences permettant de tester sa validité et les limites de validité de ses prédictions.

Les données issues de l'expérimentation en sciences cognitives permettent finalement d'identifier les systèmes et de préciser les mécanismes cérébraux sous-tendant ces comportements. L'implication d'un ensemble de structures cérébrales a été mise en évidence au cours de ces expérimentations ainsi que quelques aspects des mécanismes par lesquels celles-ci contribuent au comportement décisionnel. Ces expérimentations permettent de valider et de reformuler les théories décisionnelles de la valeur sur laquelle reposeraient les comportements décisionnels.

Nous présenterons dans la section suivante l'organisation des structures cérébrales impliquées ainsi que leur rôle supposé dans les processus décisionnels évoqués précédemment.

1.2 - LES SUBSTRATS NEURONAUX DE LA DECISION

1.2.1 - Description anatomique et fonctionnelle des différentes structures cérébrales impliquées dans la prise de décision

Les études montrent que les comportements décisionnels sont sous-tendus par un ensemble de boucles cortico-sous-corticales principalement impliquées dans les aspects limbiques (émotionnels), associatifs et moteurs des comportements décisionnels.

1.2.1.1 - Anatomie du cortex

La surface du cortex présente chez l'homme de nombreux plis appelés « sillons » qui définissent des circonvolutions ou « gyri ». Les plus importants sillons délimitent quatre grandes aires corticales : l'aire frontale, l'aire pariétale, l'aire temporale et l'aire occipitale. La caractérisation cytoarchitecturale et fonctionnelle du cortex a révélé qu'il comprend six couches incluant parfois des subdivisions. L'étude de la répartition des différents types de neurones dans ces six couches a permis à divers auteurs de proposer des parcellisations de la surface corticale en un certain nombre d'aires. Celle de Brodmann est devenue un standard international qui permet de référencer de nombreuses études (**Figure 1**).

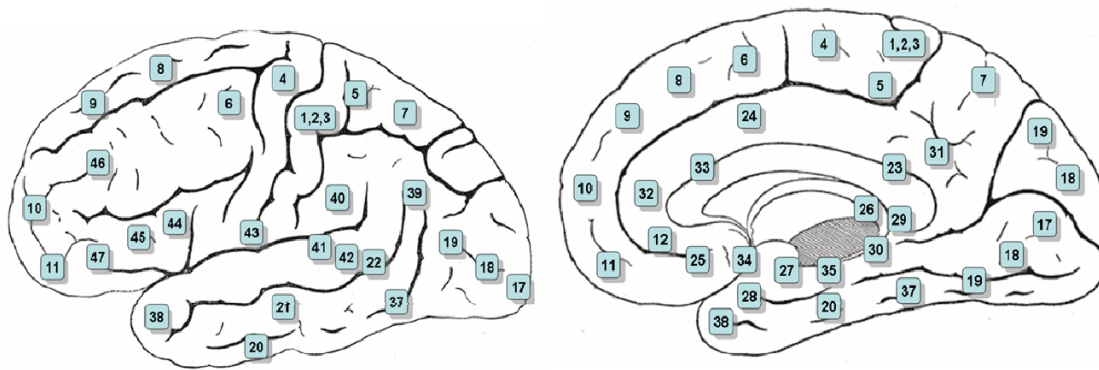


Figure 1 : Représentation des aires de Brodmann parcellisant l'hémisphère cérébral gauche chez l'homme (d'après une reproduction d'une lithographie de Gray's anatomy of the human body, (1918)). Les aires de Brodmann se comptent au nombre de 104 (52 aires par hémisphère). Le schéma ci-dessus représente 47 des 52 aires délimitant le cortex cérébral gauche. Les aires 48 à 52 ne sont pas représentées pour des raisons de clarté. Elles comptent deux régions hippocampiques, le Présubiculum (48) et le Parasubiculum (49), le cortex de la région prépiriforme et du tubercule olfactif (51) et l'Insula (52).

A l'échelle microscopique, l'ensemble des aires du cortex se présente comme un ensemble de mini-colonnes de quelques centaines de neurones qui s'avèrent particulièrement similaires

entre les espèces (Mountcastle, 1997, Figure 2). Ces mini-colonnes, qui correspondent à des groupes de neurones étroitement connectés, ont une organisation verticale orthogonale à l'organisation laminaire du cortex. Elles constituent le module élémentaire de l'architecture de l'ensemble des aires corticales. La nature des connexions entre ces modules met en évidence des entités de plus haut niveau, des macro-colonnes de 300 à 600 μm de diamètre regroupant généralement une centaine de mini-colonnes. Les grands faisceaux thalamo-corticaux et cortico-corticaux sont également dotés d'une organisation en colonne. En effet, leurs projections sur le cortex présentent des pics dotés d'une forte densité axonale, séparés par des zones beaucoup plus clairsemées.

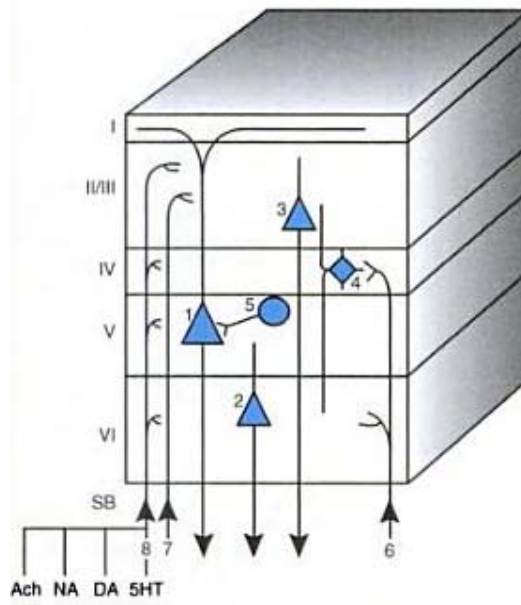


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation d'une colonne du cortex cérébral (d'après Guénard, 2001). Le cortex cérébral est une structure laminaire à 6 couches (numérotées de I à VI de la surface vers la profondeur, SB substance blanche). Il existe des cellules pyramidales (1, 2, 3) en particulier dans les couches II, III, V et VI, et des cellules granulaires ou étoilées dans la couche IV(4). Le cortex contient de nombreux interneurons (5). Il reçoit des afférences d'origine thalamique (6), corticale (7), et de plusieurs systèmes méso-corticaux de projection diffuse (noradrénergique (NA), dopaminergique (DA), sérotoninergique (5HT), cholinergique (Ach), etc.) (8). Les neurones pyramidaux projettent eux-mêmes sur d'autres structures corticales ou sous-corticales

Sur la base de ces différenciations anatomiques et histologiques, des études fonctionnelles ont été menées et ont mis en évidence les principales aires corticales impliquées dans les mécanismes de prise de décision. Les principales aires impliquées sont **le cortex orbitofrontal (COF), le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl), le cortex cingulaire (CC), et le cortex pariétal (CP)**. Ces aires partageant dans les grandes lignes une organisation cytoarchitecturale relativement proche telle que toutes les aires du cortex, l'accent sera plutôt mis sur la description des connexions anatomiques principales ainsi que sur la description des propriétés physiologiques des neurones étudiés dans ces régions. Ces propriétés permettent d'émettre des hypothèses concernant leur rôle dans les comportements décisionnels.

1.2.1.2 - Les aires corticales et la décision

1.2.1.2.1 - Cortex orbitofrontal : encodage de la valeur subjective

Le COF est une région du cortex préfrontal et se positionne immédiatement au dessus des orbites oculaires. Il inclut chez le primate non humain les aires B11-B13 et chez l'homme les aires B10, B11 et une partie de l'aire B47 (O'Doherty et col., 2001). Il est défini anatomiquement comme la part du cortex préfrontal recevant des projections du noyau médian du thalamus médiodorsal (Fuster, 1997). Le COF reçoit des entrées de toutes les modalités sensorielles: gustatives, olfactives, somatosensorielles, auditives, et visuelles, ce qui fait de cette aire, la région probablement la plus polymodale du cortex. Ces caractéristiques anatomiques en font le locus idéal pour l'apprentissage des associations stimulus-renforcement nécessaires à l'attribution d'une valeur aux options proposées par l'environnement. Le COF serait impliqué dans les processus d'intégration sensoriel, et la

représentation de la valeur affective des renforcements négatifs (pertes) et positifs (gains) nécessaires à la décision (O'Doherty et col., 2001).

Des lésions du COF entraînent uniquement des troubles de la prise de décision (Damasio, 1994, Eslinger & Damasio, 1985). En effet, les tests visant spécifiquement le lobe frontal tels que ceux sur la mémoire de travail, les changements de règles et les estimations cognitives ne révèlent aucun déficit. Durant les années 1990, deux tests comportementaux ont été mis en place afin d'identifier les conséquences liées aux dommages de cette région corticale. Le premier révèle une incapacité à réverser un choix entre deux associations stimulus-récompense préalablement mises en place (changement de contingence, Dias et col., 1996, Rolls & Baylis, 1994). Le second rapporte des difficultés à adopter une stratégie gagnante lors d'une tâche à choix multiples (Iowa Gambling task, Bechara et col., 1994). Le COF code la valeur des options proposées par l'environnement en intégrant les différentes données sensorielles de la récompense pertinentes pour la décision (Montague & Berns, 2002, Padoa-Schioppa & Assad, 2006). Cette région n'est cependant pas cruciale pour tous les mécanismes en relation avec la récompense. Par exemple, un animal avec une lésion bilatérale de le COF reste motivé pour travailler en échange d'une récompense (Izquierdo et col., 2004, Pears et col., 2003), peut faire de nouvelles associations stimulus-récompense (Pickens et col., 2003), et peut explorer des alternatives récompensées et non-récompensées (Izquierdo et col., 2004, Rudebeck et col., 2006). Une étude de Wallis et Miller (2003) comparant le COF au cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) montre que contrairement à la seconde région, le COF ne code pas de paramètres de l'action simultanément à la valeur subjective des options.

En résumé le COF encode essentiellement la valeur affective des options proposées indépendamment des mécanismes moteurs nécessaires à la réalisation d'une action. Il transmettrait ensuite ces informations au CPFdl, qui assurerait le contrôle comportemental (Wallis, 2007).

1.2.1.2.3 - CPFdl: encodage des schémas et des choix

Chez l'humain, il a été observé que des lésions au niveau du CPFdl provoquent différents troubles comportementaux en relation avec la prise de décision. Le CPFdl est une région du cortex frontal et est le dernier secteur à se développer dans le cerveau humain. Une définition plus restreinte de ce secteur le décrit comme grossièrement équivalent aux régions de Brodmann 9 et 46 chez l'homme, (Robertson et col., 2001). Cependant, suivant une plus large définition, le CPFdl comprend les parties latérales des aires 9 – 12 de Brodmann, les aires 45, 46, et la partie supérieure de l'aire B47 (Procyk & Goldman-Rakic, 2006). Il est défini anatomiquement comme la part du cortex préfrontal qui reçoit des projections des neurones parvocellulaires du noyau médiodorsal latéral du thalamus. Le CPFdl est relié anatomiquement à pratiquement toutes les zones du cerveau. Parmi elles figurent entre autre le COF, certains territoires des ganglions de la base, l'hippocampe, ainsi que les cortex associatifs primaires et secondaires, les cortex temporaux, pariétaux, et occipitaux. Les neurones du CPFdl chez le primate non humain se distinguent par deux propriétés basiques, leur capacité à maintenir une activité de décharge en potentiel d'action durant des périodes et leur mémoire liée à la direction des actions (Funahashi et col., 1989, Procyk & Goldman-Rakic, 2006). Chez l'humain, lors du test de classement de cartes du Wisconsin, les sujets doivent à la fois prendre en compte la dimension pertinente des stimuli sensoriels afin de prendre une décision appropriée mais également mettre à jour cette information à partir des résultats comportementaux. Les pathologies associées au CPFdl entraînent des déficits dans la performance de ce type de tâche (Stuss & Alexander, 2000). Les nombreuses études neurophysiologiques cherchant à établir le rôle de cette aire corticale ont décrit un lien avec la mémoire de travail (Levy & Goldman-Rakic, 2000) et le contrôle cognitif (Miller & Cohen,

2001). En effet, lors d'une tâche oculomotrice incluant des délais, l'activité de ces neurones est souvent modulée par les informations pertinentes (type et amplitude de la récompense) de l'essai durant la période de délai (Funahashi et col., 1989). Le codage de ces différentes informations dans la mémoire de travail influence donc l'activité de cette aire corticale bien que toutes ces données ne soient pas nécessaires pour réaliser la tâche avec succès (Kobayashi et col., 2002, Leon & Shadlen, 1999, Watanabe et col., 2002, 2005). Les études d'imagerie chez l'humain ont également rapporté que le CPFdl est influencé par la quantité de récompense monétaire (Pochon et col., 2002, Taylor et col., 2004). L'ensemble de ces résultats suggère donc que cette région cérébrale code les valeurs associées aux différents stimuli conditionnels durant les tâches motrices (Watanabe, 1990, 1992). Récemment, Amemori et Sawagushi (2006) ont rapporté que l'activité du CPFdl est en relation avec la fonction valeur de l'état de l'environnement et la fonction valeur de l'action. Dans cette étude, le codage neuronal en relation avec la récompense anticipée et celui en relation avec les réponses motrices restent entièrement distincts l'un de l'autre (2006). D'autre part, il a été montré que ces signaux en relation avec la récompense contribuent réellement aux processus décisionnels. En effet, chacun des signaux code systématiquement la fonction valeur qui est dynamiquement ajustée après chaque résultat comportemental suivant un choix (Barracough et col., 2004). Cela est possible grâce aux signaux d'erreurs de prévision de récompense également observés dans le CPFdl chez le singe (Barracough et col., 2004, Niki & Watanabe, 1979, Watanabe, 1990) et chez l'humain (Dreher et col., 2006, Paulus et col., 2004). Une étude utilisant une tâche d'apprentissage réverse qui nécessite l'association stimulus - récompense - action montrent des changements d'activité du CPFdl durant l'apprentissage. Elle révèle que son activité change au cours de l'acquisition de nouvelles contingences entre la récompense et les couples stimulus-action de manière plus lente que l'activité des neurones striaux. Il paraît donc vraisemblable de penser que les fonctions de valeur de l'action et de

sélection de l'action optimale soient localisées dans d'autres régions cérébrales plus directement impliquées dans le contrôle des réponses motrices.

Le CPFdl participerait donc aux étapes de la prise de décision durant lesquelles les schémas de l'environnement (ou modèles) et stratégies comportementales associées sont maintenus et manipulés en mémoire pour faciliter la sélection de l'action adaptée.

1.2.1.2.4 - Cortex cingulaire : mise à jour des schémas

Le cortex cingulaire est une partie du cerveau située sur la partie médiane du cortex, au-dessus et le long du corps calleux depuis le lobe frontal médian jusqu'au sillon cingulaire, en arrière. Il se divise en une partie frontale, le cortex cingulaire antérieur (CCA) et postérieur, le cortex cingulaire postérieur (CCP). Les cortex cingulaire antérieur et postérieur peuvent être divisés anatomiquement en une partie dorsale (CCAd et CCPd, respectivement aires 32 et 31 de Brodmann) et une partie ventrale (CCAv et CCPv, respectivement aire 24 et 23 de Brodmann). Le CCAd est connecté aux cortex préfrontal et pariétal ainsi qu'aux aires motrices et à l'aire motrice oculaire frontale. En revanche, la partie ventrale du CCA est reliée à l'amygdale, au noyau accumbens, à l'hypothalamus et à la partie antérieure du cortex insulaire. Le CCA contient des neurones qui modifient leur activité de décharge électrique en fonction d'informations nociceptives (Sikes & Vogt, 1992) ou d'informations liées à l'obtention d'une récompense (Ito et col., 2003, Niki & Watanabe, 1979, Shidara & Richmond, 2002). Platt et ses collaborateurs (McCoy et col., 2003) ont étudié les propriétés des neurones de cette région corticale. Son implication était encore peu décrite dans les mouvements oculaires (Olson et col., 1996), la localisation spatiale (Harker & Whishaw, 2002, Sutherland et col., 1988), l'apprentissage (Bussey et col., 1997, Gabriel et col., 1980, Gabriel & Sparenborg, 1987) et donc les mécanismes décisionnels, en général. Lors leur

étude, les auteurs rapportent un effet de la valeur anticipée de la récompense sur le gain des réponses neuronales spatio-sélectives (McCoy et col., 2003). Ainsi, plus la valeur motivationnelle est grande, plus la réponse motrice est caractérisée par de grandes variations de fréquence de décharge neuronale. Ces mêmes neurones montrent également un codage de l'erreur de prédiction de récompense lors d'une récompense ou lors de l'omission de cette dernière (McCoy et col., 2003). Cette région cérébrale est donc capable de représenter des valeurs positives, mais également négatives (Carter et col., 1998, Gehring & Willoughby, 2002, Yeung & Sanfey, 2004). Pris ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que les neurones du cortex cingulaire mettent en relation la valeur motivationnelle avec l'oculomotricité. Egalement, de récentes études ont rapporté que les neurones des champs oculaires supplémentaires du cortex préfrontal, avec qui les neurones du cortex cingulaire sont interconnectés, répondent également à la valeur motivationnelle associée aux mouvements oculaires (Amador et col., 2000, Stuphorn et col., 2000).

Ces différentes aires du cortex préfrontal permettraient donc pour les plus antérieurs (CCA) de détecter les changements dans l'environnement et de mettre à jour les schémas, ou représentations du monde construits dans le CPFdl (Bush et col., 2000, Cohen et col., 2000, Holroyd et col., 2002). Les parties postérieures (CCP) estimerait les états de l'environnement de plus bas niveau au niveau sensori-moteur, notamment dans les mécanismes décisionnels oculomoteurs.

1.2.1.2.2 - Cortex pariétal : encodage de la valeur des actions oculaires

Le cortex pariétal se positionne au-dessus du lobe occipital et temporal et en arrière du lobe frontal. Il se divise chez l'homme en cortex pariétal antérieur (aire B3) et cortex pariétal postérieur (aire B5 et B7, B39, B40). Au sein des aires B39 et B40 du cortex pariétal, d'autres

divisions sont les aires intra-pariétales médiane (IPM), latérale (IPL), ventrale (IPV) et antérieure (IPA). Le cortex pariétal intègre des données en provenance de tous les systèmes sensoriels pour donner une image de l'ensemble de l'environnement. Au sein du cortex pariétal, le IPL a particulièrement été étudié. Cette région est un carrefour stratégique entre les structures impliquées dans la perception visuelle et celles participant à l'élaboration des commandes motrices nécessaires au déplacement des yeux (**Figure 3**). Elle reçoit en effet des informations provenant de différentes aires du traitement visuel et projette à son tour des informations vers l'aire motrice oculaire frontale et le colliculus supérieur (Blatt et col., 1990). Les études ont essentiellement été menées chez le primate non humain et montrent que dans le cortex pariétal, les neurones du IPL ont des propriétés visuelles (ils répondent à l'apparition d'un objet dans le champ récepteur) et des propriétés saccadiques (ils répondent avant et/ou pendant la réalisation d'une saccade vers une position particulière (Colby et col., 1996, Gnadt & Andersen, 1988, Platt & Glimcher, 1997, Shadlen & Newsome, 1996, 2001)). Le IPL possède une représentation de l'espace contralatérale topographique mais avec une surreprésentation de l'espace central (Ben Hamed et col., 2001). Ces observations physiologiques et anatomiques suggèrent que cette aire corticale a un rôle important particulièrement dans les processus décisionnels visuo-moteurs. Elle pourrait en effet lier les sensations visuelles aux actions oculomotrices en encodant la valeur attendue des réponses possibles (Platt & Glimcher, 1999, Shadlen & Newsome, 1996). Dans une application neurophysiologique des théories économiques, Platt et Glimcher (1999) ont étudié les valeurs anticipées associées aux mouvements oculaires dans l'IPL. Lors de tâches comportementales impliquant un choix libre entre deux cibles (1 et 2) associées à des valeurs différentes, ils montrent que l'activité de ces neurones du cortex pariétal est corrélée à la valeur du choix, c'est-à-dire le rapport [récompense de cible 1 / (récompense de cible 1 + récompense de cible 2)], lors de la période pré-mouvement (phase décisionnelle). A partir de ces résultats, ils

concluent que les neurones de l'aire intra-pariétale latérale codent la valeur anticipée des mouvements oculaires potentiels. L'activité de ces neurones a également été montrée systématiquement modulée par deux paramètres associés à la récompense anticipée (la quantité et la probabilité de l'obtenir) qui sont tous deux utilisés pour calculer la valeur associée à un mouvement spécifique (Glimcher, 2002).

En conclusion ces résultats renforcent l'hypothèse que **ces neurones signalent, au moins en partie, la valeur motivationnelle instantanée afin que le singe choisisse et exécute un mouvement oculaire particulier** (Gold & Shadlen, 2002).

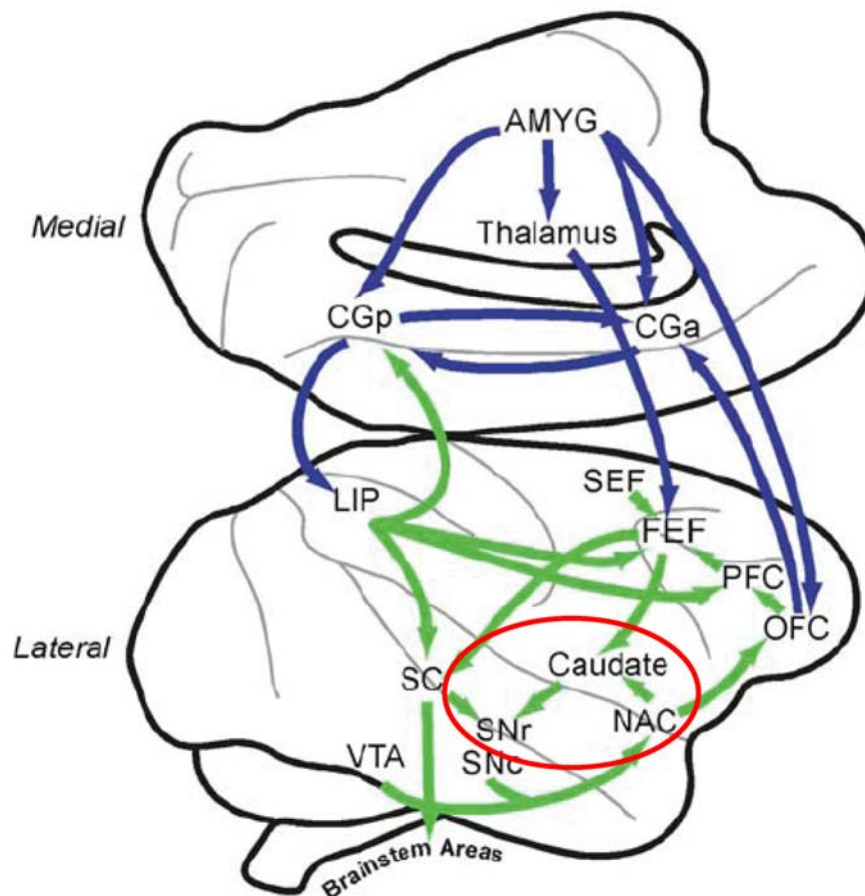


Figure 3 : Réseau du système oculomoteur impliqué dans la prise de décision (d'après McCoy & Platt, 2005). Vues médiane et latérale d'un cerveau de macaque illustrant les voies majeures en relation avec l'oculomotricité (**en vert**) et avec le système de récompense (**en**

bleu). Beaucoup de ces voies sont bidirectionnelles bien qu'elles soient simplifiées sur la présentation. Les ganglions de la base sont localisés dans la région cerclée de **rouge**. *AMYG* amygdale, *CGp* cortex cingulaire postérieur, *CGa* cortex cingulaire antérieur, *LIP* aire intrapariétale latérale, *SEF* champ oculaire supplémentaire, *FEF* champ oculaire du cortex préfrontal, *PFC* cortex préfrontal, *OFC* cortex orbitofrontal, *SC* colliculus supérieur, *NAC* noyau accumbens, *SNr* substance noire réticulée, *SNc* substance noire compacte, *VTA* aire tegmentale ventrale.

1.2.2 - Description anatomique et fonctionnelle des aires sous-corticales impliquées dans la décision

Le codage des différents paramètres nécessaires à la décision a été mis en évidence au niveau des différentes aires corticales. Cependant l'émergence de ce codage implique des réseaux corticaux-sous-corticaux larges et distribués. Des travaux récents en sciences cognitives et en neurosciences ont montré que les Ganglions de la Base (GB) jouaient un rôle crucial dans les mécanismes sous-tendant la prise de décision et les processus d'apprentissage instrumentaux. Les boucles cortex-GB reçoivent d'importantes projections neuromodulatrices en provenance d'une structure mésencéphalique dopaminergique, la substance noire compacte. Les travaux récents lui suggèrent un rôle clef dans les mécanismes d'apprentissage supportant les comportements décisionnels.

1.2.2.1 - La substance noire compacte

La substance noire compacte (SNc) est constituée de neurones dopaminergiques de grandes tailles (Ehringer & Hornykiewicz, 1960). Elle reçoit de nombreuses afférences GABAergiques en provenance des striosomes striataux (Graybiel, 1990) et de la SNr (Tepper et col., 1995) ; des afférences glutamatergiques en provenance du NST (Chergui et col., 1994,

Parent & Hazrati, 1995), du cortex (Parent & Hazrati, 1995) et du noyau pédunculo pontin (Futami et col., 1995) ; des afférences cholinergiques du noyau pédunculo pontin (Futami et col., 1995) à nouveau et enfin des afférences sérotoninergiques en provenance du raphé dorsal (Dugast et col., 1998, Parent & Hazrati, 1995). En retour, la SNc projette massivement sur le striatum et plus faiblement sur le NST, le GPe et le GPi (Bezard et col., 2001, Parent & Hazrati, 1995). Au niveau du striatum, la SNc connecte les neurones de façon diffuse au niveau, surtout, des neurones de projections striataux appelés neurones épineux de taille moyenne (NEMs) et des interneurons rapides. Si l'innervation de la dopamine semble topographiquement éparse et aspécifique, l'action de la dopamine dépend du type de récepteur auquel elle se lie (récepteurs de type D1 ou D2). Certains travaux montrent que ces deux types de récepteurs se différencient par une localisation sélective sur des NEMs différents. Les récepteurs de type D1 seraient présents à la surface des NEMs qui projettent sur la SNr et le GPi, alors que ceux de type D2 se trouveraient préférentiellement sur les NEMs innervant le GPe (Alexander & Crutcher, 1990). Certains auteurs ont diminué (Surmeier et col., 1996) ou réfuté (Aizman et col., 2000) l'importance de cette ségrégation, mais cette idée demeure globalement acceptée (Levesque & Parent, 2005). Chez le singe, les neurones dopaminergiques répondent de façon synchronisée par une bouffée de PAs lors d'une récompense, par exemple (Mirenowicz & Schultz, 1996). Ces neurones ont une fréquence de décharge basale très faible (1-10 PAs/sec) et ne semblent pas répondre aux paramètres moteurs, contrairement aux autres noyaux des GB (Schultz et col., 1992). Le faible mode de décharge tonique de certains neurones de la SNc permet une libération continue de dopamine dans le striatum, ce qui va maintenir un équilibre entre les neurones projetant sur le GPi/SNr et ceux innervant le GPe. Lorsque les PAs sont groupés en bouffées, la dopamine libérée s'accumule partiellement dans l'espace extracellulaire (Benoit-Marand et col., 2000). Par la

suite, cette accumulation permet la stimulation phasique des récepteurs de type D1 (Gonon, 1997).

1.2.2.2 - Les ganglions de la base (GB)

Les GB sont un réseau complexe de noyaux sous-corticaux impliqués, en interaction avec les aires du cortex citées précédemment dans les aspects moteurs limbiques et associatifs des comportements décisionnels (Bolam et col., 2000, Gerfen et col., 1990). Ils se composent du striatum comprenant deux noyaux, le putamen et le noyau caudé. S'y ajoutent le noyau sous thalamique (NST), et le pallidum qui comprend une partie interne, le globus pallidus interne (GPi) et externe, le globus pallidus externe (GPe). Ces structures sont composées de populations neuronales dont l'organisation et les propriétés électrophysiologiques diffèrent. Ces particularités ainsi que l'architecture du réseau leur attribuent des fonctions spécifiques au sein de celui-ci.

1.2.2.2.1 - Striatum

Le striatum (regroupant le noyau caudé et le putamen) est une des structures de la boucle extra-pyramidale. Ce noyau est considéré comme la principale voie d'entrée du réseau des GB où converge un grand nombre d'afférences issues des régions corticales impliquées dans le traitement des informations limbiques, associatives et motrices. La diversité cellulaire du striatum est relativement bien décrite. Deux grandes populations neuronales sont ainsi rapportées : les neurones de projection ou neurones épineux moyens (NEMs) et les interneurones. Ces deux populations ont pu être distinguées selon des critères morphologiques, neurochimiques et électrophysiologiques.

1.2.2.2.1.1 - Neurones de projection striataux

Les NEMs striataux représentent plus de 95 % de la population striatale totale (Dimova et col., 1980, Groves, 1983, Kita & Kitai, 1988, Rymar et col., 2004). Ils sont souvent appelés « neurones épineux de taille moyenne » en raison de leurs nombreuses épines dendritiques (Preston et col., 1980, Wilson & Groves, 1980). Ces neurones contiennent tous de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), co-expriment différents neuropeptides (substance P, dynorphines et enképhalines, entre autres) et sont distribués de manière homogène dans le striatum. Ils sont répartis de telle sorte qu'on ne distingue aucune organisation cytoarchitecturale comparable à l'organisation lamellaire du cortex. L'analyse morphologique montre qu'ils possèdent un corps cellulaire d'environ 10-20 μm de diamètre, duquel divergent 7 à 10 dendrites primaires. Les dendrites d'un neurone s'étendent sur une aire d'environ 200 μm de diamètre et sont fortement recouvertes d'épines, cibles principales des afférences corticales (Wilson & Groves, 1980). Les NEMs émettent des collatérales d'axone confinées dans le striatum (Preston et col., 1980, Somogyi et col., 1981, Wilson & Groves, 1980). Ces collatérales contactent les dendrites distales des NEMs voisins formant ainsi des synapses inhibitrices puisque ces cellules sont GABAergiques (Bolam et col., 1983, Kita & Kitai, 1988). L'analyse de l'organisation somato-dendritique des NEMs est homogène et ne permet pas l'identification de différentes sous-populations. Cependant, ces neurones peuvent être dissociés en trois classes cellulaires. La première classe exprime majoritairement de la substance P et de la dynorphine et projette sur les neurones du GPi et de la SNr (Albin et col., 1989, Gerfen et col., 1990). La deuxième classe exprime majoritairement des enképhalines et projette sur le GPe. Ces deux populations neuronales sont indiscernables sur le plan anatomique et topographique (Feger & Crossman, 1984, Gerfen & Young, 1988). De plus,

l'analyse des connexions synaptiques montre que ces neurones possèdent des interconnexions via leurs collatérales (Yung et col., 1996). La troisième classe cellulaire produit de la substance P et de la dynorphine, en plus du GABA, et projette sur la SNc. Cette population est topographiquement isolée des deux autres au sein de zones striatales appelées striosomes (Flaherty & Graybiel, 1994, Gerfen et col., 1990, Graybiel et col., 1994). Les striosomes (ou "patches" chez le rat) correspondent aux îlots neuronaux qui, au cours du développement, reçoivent plus précocement une innervation dopaminergique et achèvent plus tôt leur maturation (Gerfen, 1984, Graybiel & Ragsdale, 1978). Chez l'adulte, les striosomes représentent 10 à 20 % du volume striatal total et sont organisés en labyrinthes tridimensionnels enchâssés dans la matrice, le second compartiment du striatum (Desban et col., 1989). Le compartiment striosomal est caractérisé par une faible activité acétylcholinestérase, une forte concentration en neuropeptides (enképhaline et substance P) et en récepteur opiacé de type *mu* (Gerfen, 1984, 1985, Graybiel et col., 1981). La matrice représente, quant à elle, 80 à 90 % du volume striatal et est caractérisée par une forte concentration en somatostatine et en calbindine (Gerfen, 1992, Graybiel, 1990). Ces neurotransmetteurs, neuromodulateurs et récepteurs sont différemment répartis entre les deux compartiments du noyau. Cependant, il faut bien souligner qu'en aucun cas cette compartimentation histochimique n'est absolue car tous ces marqueurs sont présents dans tout le striatum et donc ceci ne correspond qu'à une prédominance pour l'un ou l'autre des compartiments.

Les NEMs présentent une fréquence de décharge spontanée basse, généralement inférieure à 1 potentiel d'action (PA) par seconde. Des enregistrements intracellulaires effectués chez le rongeur anesthésié ont montré que ces neurones présentent un potentiel membranaire de repos hyperpolarisé (*état bas*) interrompu par de robustes épisodes de dépolarisation (*état haut*) (Calabresi et col., 1990, Calabresi et col., 1990, Hull et col., 1970,

Wilson & Groves, 1981). Les *états hauts* sont provoqués par des entrées corticales excitatrices concomitantes (Kasanetz et col., 2006, Wilson, 1993, Wilson et col., 1983). C'est seulement au cours de ces *états hauts* que les NEMs émettent des PAs. De ce fait, ils sont considérés comme des épisodes permissifs en dehors desquels les neurones ne seraient pas capables de recevoir ou d'émettre des informations (O'Donnell & Grace, 1995, Stern et col., 1998). Chez l'animal vigile, ces neurones présentent principalement des épisodes de décharge phasique en réponse à certains événements comportementaux (DeLong, 1972). Ces décharges phasiques correspondent très vraisemblablement aux *états hauts* transitoires du potentiel de membrane. Les NEMs reçoivent de nombreuses connexions synaptiques excitatrices convergentes, principalement de régions corticales très étendues. Le nombre de synapses formées par un neurone cortico-strié sur un NEM est relativement faible (Kincaid et col., 1998). Etant donnée la faible excitabilité des NEMs, l'organisation spatiale et temporelle des multiples entrées synaptiques est essentielle pour amener les NEMs à décharger.

1.2.2.2.1.2 - Interneurones

Les interneurones du striatum représentent moins de 5 % de la population striatale chez le rat (Kawaguchi et col., 1995, Rymar et col., 2004) et 23 % chez l'humain et le primate non-humain (Graveland & DiFiglia, 1985, Wu & Parent, 2000). Ils sont caractérisés par leur aspect peu ou pas épineux et présentent une importante variété morphologique et neurochimique. Selon ces critères, deux classes majeures ont été identifiées. La première regroupe des interneurones cholinergiques (Bolam et col., 1984, Kawaguchi, 1992, 1993, Wilson et col., 1990) et la seconde correspond à des interneurones GABAergiques (Kawaguchi, 1993, Kita, 1993). La classe des interneurones GABAergiques se divise en trois sous-types. Deux sous-types de ces interneurones expriment des protéines de liaison au

calcium (la parvalbumine ou la calrétinine) et le troisième comprend des cellules qui expriment deux neuropeptides (la somatostatine et le neuropeptide Y) et certaines enzymes telles que celle permettant la synthèse de l'oxyde nitrique (Kawaguchi et col., 1995). La dénomination des interneurons a été effectuée également selon des critères électrophysiologiques. Les interneurons cholinergiques sont couramment décrits comme étant les neurones à décharge tonique (NT). Leurs afférences excitatrices proviennent du cortex et du thalamus (Lapper & Bolam, 1992). Ces interneurons reçoivent des collatérales GABAergiques des NEMs ainsi qu'une innervation dopaminergique de la SNc (Parent & Hazrati, 1995). Leur patron de décharge spontanée est caractérisé par une activité tonique entre 2-10 PA/sec (Kimura et col., 1984, Mallet et col., 2005, Wilson et col., 1990). Les interneurons GABAergiques positifs pour la parvalbumine sont appelés interneurons rapides (anglo-saxon : "FSI : *fast spiking interneurons*") en raison de leurs PAs très brefs (Kawaguchi, 1993) et ceux exprimant la calrétinine (Bennett & Bolam, 1993) sont considérés comme étant les neurones à bas seuil de décharge (anglo-saxon : LTS pour "*Low Threshold Spike*"). Le dernier sous-type d'interneurons correspond aux neurones à plateau de dépolarisation (anglo-saxon : PLTS pour "*Persistent depolarisation Low-Threshold Spike*") (Kawaguchi et col., 1997, Kawaguchi et col., 1995). Parmi les interneurons GABAergiques, les interneurons rapides sont de loin la population la plus nombreuse et, de fait, la plus étudiée. C'est dans le striatum latéral que leur densité est la plus importante (Kita, 1993). Les interneurons rapides reçoivent de nombreuses entrées corticales excitatrices (Ramanathan et col., 2002) et quelques entrées thalamiques (Ichinohe et col., 2001, Rudkin & Sadikot, 1999). Des afférences dopaminergiques issues de la SNc (Parent & Hazrati, 1995) ainsi que des connexions avec les interneurons cholinergiques striataux sont également observées (Chang & Kita, 1992). Une innervation GABAergique provenant des NEMs (Tepper & Bolam, 2004) ou d'autres interneurons rapides (Ramanathan et col., 2002) est également décrite. Il est à

noter que ces interneurons sont couplés électriquement par des jonctions serrées (Koos & Tepper, 1999). Leur fréquence de décharge spontanée est comprise entre 1 et 10 PA/sec et leur réponse (à un événement ou à une stimulation) est caractérisée par des bouffées de PAs à haute fréquence (Mallet et col., 2005). Les différentes classes d'interneurones présentent donc, des connectivités et des propriétés spécifiques, qui influencent différemment l'activité des NEMs. L'organisation complexe des interconnexions entre NEMs et interneurons implique l'existence de microcircuits traitant les informations qui arrivent au niveau du striatum, et dans lesquels chaque type d'interneurones a probablement une fonction particulière.

1.2.2.2.1.3 - Afférences striatales

Le striatum reçoit une innervation dense provenant de nombreuses structures cérébrales. Dans ce paragraphe, les deux principales afférences de cette structure vont être détaillées : celles d'origine corticale et les afférences dopaminergiques. Il est également à noter que le striatum reçoit aussi des afférences sérotoninergiques du raphé dorsal (Soghomonian et col., 1989), glutamatergiques du thalamus (Smith et col., 2004), de l'amygdale (McDonald, 1991) et du NST (Smith et col., 1990), et GABAergiques du GP (Bolam & Smith, 1992).

La principale source d'afférences reçues au niveau du striatum correspond à des entrées glutamatergiques excitatrices de toutes les aires du cortex cérébral, exception faite des aires primaires visuelles et auditives (Kemp & Powell, 1970). Chez le primate, les cortex sensori-moteur, moteur et pré-moteur projettent de manière somatotopique sur la région post-commissurale du putamen (Flaherty & Graybiel, 1991, 1993, Liles & Updyke, 1985). Les aires corticales associatives projettent sur le noyau caudé et le putamen rostral (Goldman & Nauta, 1977, Selemon & Goldman-Rakic, 1985, Yeterian & Pandya, 1991), tandis que le

cortex limbique innerve préférentiellement le striatum ventral (Haber et col., 1995, Kunishio & Haber, 1994).

Le striatum reçoit également d'importantes afférences neuromodulatrices de la part de la SNc. Les entrées dopaminergiques sont organisées de manière topographique : la SNc innerve essentiellement le striatum dorsal tandis que l'aire tegmentale ventrale projette sur le striatum médian et ventral (Lindvall & Bjorklund, 1978). L'afférence dopaminergique principale du striatum provient de la SNc. Les contacts synaptiques dopaminergiques sont en général des synapses "en passant" où chaque axone peut établir plusieurs synapses avec plusieurs dendrites au sein de la même région striatale (Groves et col., 1994). Ces terminaisons synaptiques sont localisées principalement sur le bord des épines dendritiques des NEMs (**Figure 4**), alors que c'est au niveau de la tête de ces mêmes épines que se font les contacts excitateurs corticaux (Bouyer et col., 1984, Freund et col., 1984). Cette organisation anatomique du système dopaminergique est à la base de la fonction modulatrice complexe de la dopamine dans le striatum. En effet, même si la dopamine peut agir directement sur le potentiel de membrane de certains neurones, le rôle fonctionnel principal de la dopamine est de réguler les afférences glutamatergiques (Nieoullon & Kerkerian-Le Goff, 1992, West et col., 2003). Cette régulation peut se faire directement au niveau postsynaptique sur le neurone cible, ou sur les terminaisons glutamatergiques présynaptiques. De plus, de nombreux arguments suggèrent que la dopamine, libérée au niveau des synapses, a des effets extra-synaptiques qui nécessitent une diffusion de la dopamine dans l'espace extracellulaire (Gonon, 1997, Zoli et col., 1998). Ceci est renforcé par le fait que la majorité des récepteurs dopaminergiques du striatum est localisée de manière extra-synaptique (Caille et col., 1996, Yung et col., 1995).

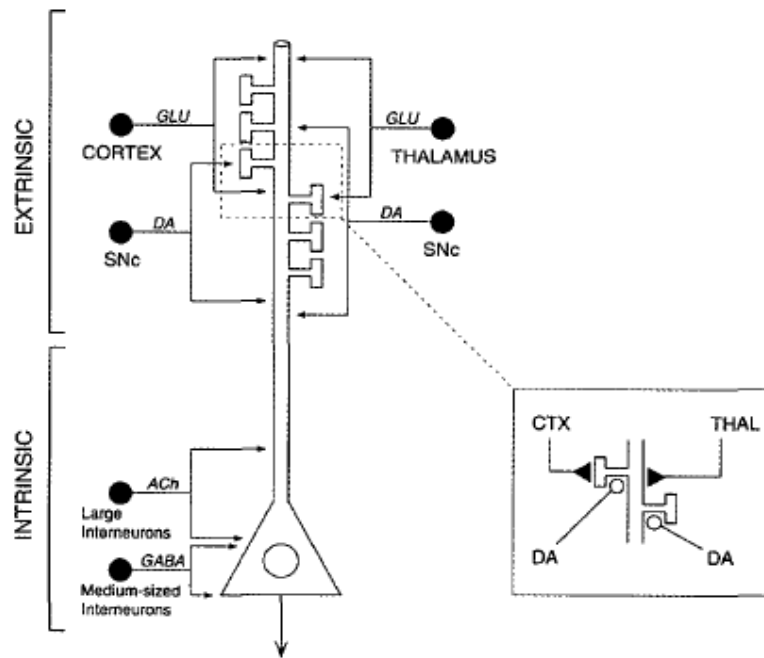


Figure 4 : Représentation schématique de l'organisation synaptique des afférences sur les NP (d'après Parent & Hazrati, 1995). Les entrées extrinsèques du striatum contactent préférentiellement les parties distales de l'arborisation dendritique des NEMs tandis que les entrées intrinsèques du striatum contactent plutôt le domaine somato-dendritique. L'insert illustre la position cruciale des synapses dopaminergiques sur le cou des épines recevant sur leur tête des connexions corticales. Les terminaisons thalamo-striatales contactent préférentiellement le corps des dendrites. *ACh* acétylcholine, *CTX* cortex, *DA* dopamine, *GLU* glutamate, *SNc* substance noire compacte, *THAL* thalamus.

1.2.2.2.1.4 - Effets dopaminergiques

Les effets de la dopamine sur les NEMs sont complexes et source de débats. Ceci est en partie dû au fait que la dopamine ne change pas le potentiel membranaire de repos mais affecte de nombreuses conductances voltages-dépendantes (Nicola et col., 2000), et module les entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices, à la fois en pré- et en post-synaptique (Nieoullon & Kerkerian-Le Goff, 1992). L'action de la dopamine sur les neurones dépend du

type de récepteur. Il existe deux grandes familles de récepteurs dopaminergiques (RD) : le type D1 (RD1 et RD5) et le type D2 (RD2, RD3 et RD4). En ce qui concerne les récepteurs de type D2, le point de vue dominant est que leur stimulation inhibe l'activité des NEMs (Cepeda et col., 1993, Levine et col., 1996, Levine et col., 1996). De plus, certaines terminaisons cortico-striées sont équipées d'un récepteur D2 qui inhibe la libération de dopamine (Bamford et col., 2004). La transmission dopaminergique mise en jeu par les récepteurs de type D1 est plus controversée. Plusieurs études utilisant des approches *in vivo* ont suggéré que la libération endogène de DA exerce, via les récepteurs de type D1, une influence facilitatrice sur les NEMs (Gonon, 1997, West & Grace, 2002). Cependant, d'autres auteurs ont défendu le point de vue opposé (Kiyatkin & Rebec, 1999). Les études *in vivo* et *in vitro* utilisant de la dopamine exogène et des agonistes D1 ont montré une facilitation induite par la stimulation des RD1 (Levine et col., 1996, Levine et col., 1996, Pierce & Rebec, 1995) ou ont, au contraire, montré une inhibition de l'excitabilité des NEMs (Calabresi et col., 1987, Xu et col., 1994). Des effets opposés ont aussi été rapportés selon la concentration de dopamine appliquée (Hu & Wang, 1988). Les travaux d'Hernandez et Lopez (1997) montrent que l'activation des RD1 peut à la fois inhiber ou augmenter l'excitabilité des NEMs selon l'état initial de polarisation du neurone. Ceci a conduit à suggérer que l'action de la dopamine sur les NEMs serait d'augmenter le rapport signal/bruit et de fixer le seuil de réponse de ces derniers (Nicola et col., 2000, Nicola et col., 2004, O'Donnell, 2003, Pierce & Rebec, 1995). En d'autres termes, les neurones actifs pendant un comportement moteur par exemple, seraient excités par la dopamine tandis que les neurones silencieux durant ce même événement seraient inhibés.

1.2.2.2.1.4 - Interactions intra-striatales

Les NEMs et les interneurons striataux interagissent dans le cadre d'un réseau intrinsèque à ce noyau. L'activité de ce réseau va définir et modeler la réponse aux excitations provenant du cortex et également du thalamus (Kawaguchi, 1993, Tepper et col., 2004). Au centre de cette architecture cellulaire, les NEMs reçoivent et transmettent les informations corticales émises. Ces neurones jouent simultanément les rôles de récepteur, d'intégrateur et de transmetteur dans le striatum et sont donc d'une importance cruciale quand à la transmission du signal cortical. Ils sont sous l'influence d'une forte inhibition (Koos & Tepper, 1999, Mallet et col., 2005) en provenance des interneurons rapides (les interneurons rapides). Les NEMs émettent de nombreuses collatérales sur ces interneurons rapides et les autres NEMs (Kawaguchi et col., 1990) mais l'inhibition qui devrait en découler est difficilement détectable. Un rôle plus subtil dans le contrôle de l'activité striatale serait donc attribué aux collatérales (Plenz, 2003). D'autre part, ce réseau GABAergique est également sous l'influence de deux neuromodulateurs qui agissent en synergie (Wang et col., 2006), l'acétylcholine des interneurons striataux et la dopamine issue de la SNc (**Figure 5**).

Les NTs, en raison de leur activité tonique, libèrent en continu de l'acétylcholine dans le striatum. Ce neurotransmetteur agit sur les circuits striataux et ses effets sont complexes et parfois même antagonistes. L'acétylcholine module l'excitabilité générale des NEMs en agissant sur la dépendance au voltage, la cinétique et la conductance de différents canaux potassiques, calciques et sodiques (Akins et col., 1990, Galarraga et col., 1999, Plenz & Aertsen, 1996). Ces interneurons ont également des effets sur la transmission cortico-striée et la plasticité synaptique striatale (Calabresi et col., 2000). Ils présentent des réponses caractéristiques consistant en une pause de leur activité de décharge tonique, qui peut durer 300 ms, et celle-ci se synchronise à travers une grande proportion de NTs lors d'évènements comportementaux (Aosaki et col., 1995). De plus, ces cellules peuvent contrôler l'activité

d'autres interneurones tels que les interneurones rapides (Koos & Tepper, 2002). Les effets induits par les NTs sont à mettre en synergie avec ceux provoqués par la dopamine. En effet, les neurones dopaminergiques sont à la fois connectés aux NEMs et aux interneurones (Kubota et col., 1987). De cette architecture neuronale, une hypothèse fonctionnelle a pu être proposée (Morris et col., 2004). Selon cette dernière, le signal cholinergique marquant une pause informerait le striatum sur le "quand" traiter l'information, le signal dopaminergique permettrait de savoir "comment", et la nature de l'activité cortico-striatale définirait le "type" d'information.

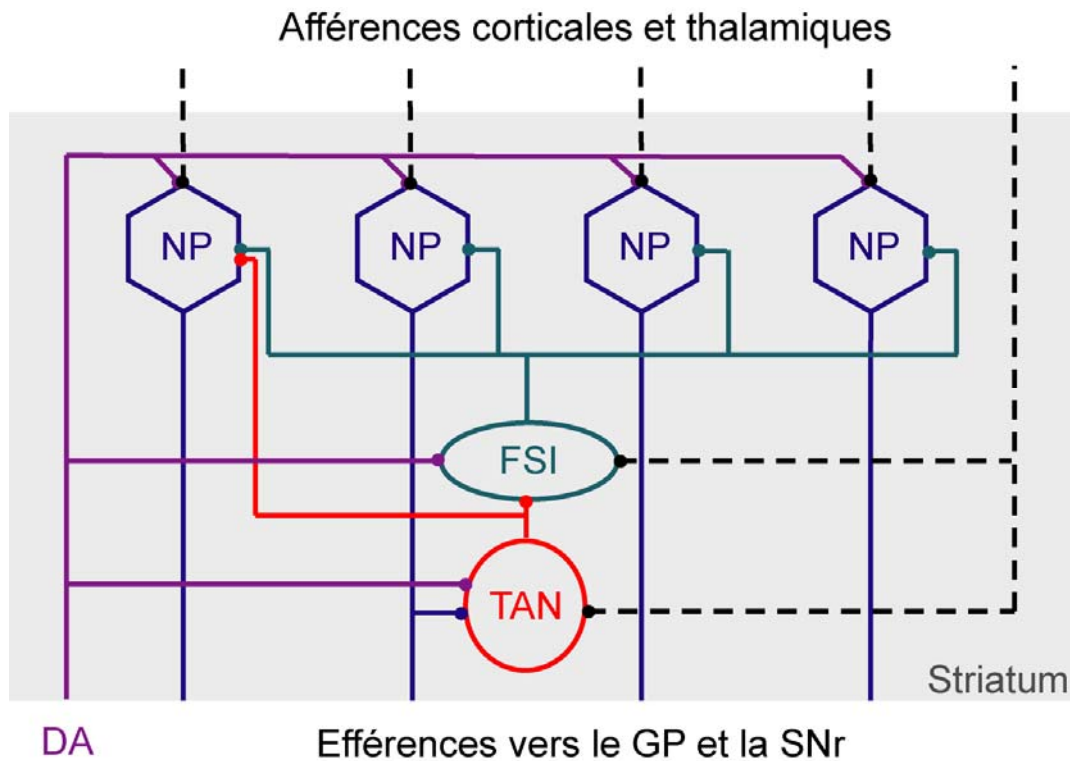


Figure 5 : Représentation schématique de l'organisation intra-striatale (d'après Kimura et col., 2003). Les neurones de projection (NP sur la figure), les interneurones cholinergiques (TAN), ainsi que les interneurones GABAergiques (interneurones rapides) constituent un réseau fonctionnel crucial quand à la transmission du signal cortical. Cette architecture complexe est enrichie par un large réseau de collatérales.

1.2.2.2.2 - Noyau sous-thalamique

Le NST, deuxième structure d'entrée des GB, contient majoritairement des neurones glutamatergiques (Smith & Parent, 1988) et un faible pourcentage d'interneurones supposés être GABAergiques chez le primate (Levesque & Parent, 2005, Pearson et col., 1985). La plupart des neurones de cette structure déchargent de façon tonique avec une fréquence d'activité autour de 20-30 PAs/sec (DeLong et col., 1985, Georgopoulos et col., 1983, Wichmann et col., 1994, 1994). Le NST reçoit des afférences en provenance du cortex moteur primaire (MI), des cortex prémoteur et supplémentaire moteur et des aires visuelles frontales (Fujimoto & Kita, 1993). Bien que les projections cortico-subthalamiques soient topographiquement organisées (Monakow et col., 1978), les dendrites des neurones du NST s'étendent sur 1200 µm ce qui induit une convergence très importante des afférences (Yelnik & Percheron, 1979). Par ailleurs, ce noyau reçoit des afférences GABAergiques du GPe (Parent & Hazrati, 1995), des afférences glutamatergiques du noyau parafasciculaire (Mouroux et col., 1997) et enfin des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la SNc (Hassani et col., 1997). Le NST projette en retour vers le GPe et vers les structures de sortie du réseau des GB, le GPi et la SNr (Parent & Hazrati, 1995). **La majorité des réponses enregistrées dans cette structure sont mises en relation avec des événements moteurs. Cependant quelques-unes le sont aussi avec des fonctions motivationnelles et cognitives, telles que l'obtention de la récompense (Baunez et col., 2002, Baunez et col., 2005, Darbaky et col., 2005).**

1.2.2.2.3 - Globus pallidus externe

Le GPe reçoit la majorité de ses afférences du striatum et du NST, et se projette sur le NST, le GPi et la SNr. Le GPe reçoit des afférences GABAergiques inhibitrices du striatum et glutamatergiques activatrices en provenance du NST. Ces afférences striatales sont concentrées alors que les afférences sous-thalamiques sont relativement diffuses (Parent & Hazrati, 1993). Les projections du GPe sont GABAergiques inhibitrices vers le NST, le GPe et la SNr (Bolam & Smith, 1992). Des études électrophysiologiques réalisées chez le primate (Arkadir et col., 2004, DeLong, 1971, Elias et col., 2007) rapportent qu'une grande majorité des neurones du GPe présente une fréquence de décharge élevée (55 PA/sec selon Elias et col., 2007). Il est montré également que ces neurones ont un patron d'activité tonique entrecoupé de pauses caractéristiques de 620 msec, en moyenne (Elias et col., 2007). La présence de pauses est donc considérée comme étant la signature électrophysiologique de ce noyau (Arkadir et col., 2004, Galvan et col., 2005). L'origine de ce patron d'activité reste discutée mais il est observé que la probabilité d'apparition des pauses dans le GPe est inversement proportionnelle au degré d'activité motrice du singe (Elias et col., 2007). Les réponses phasiques de ces neurones ont été mises en relation avec des paramètres moteurs et des informations cognitives ou limbiques (Arkadir et col., 2004).

1.2.2.2.4 - Globus pallidus interne

Le GPi constitue la structure de sortie principale du réseau des GB. Cette structure est constituée de 10^5 cellules de tailles moyennes, volontiers fusiformes, plus rarement arrondies ou polygonales. Les dendrites, longues et assez épaisses, ne présentent pas ou peu d'épines ; l'arborisation des dendrites terminales s'inscrit de façon caractéristique dans un espace

discoïdal assez vaste, parallèle au bord latéral du pallidum (Percheron et col., 1984, Yelnik et col., 1984). Ces cellules sont toutes des neurones de projection GABAergiques. Les fibres afférentes au GPi sont issues pour l'essentiel du striatum, du NST et du GPe. Les afférences issues du NST sont glutamatergiques alors que pour les autres, elles sont GABAergiques (Parent & Hazrati, 1995, 1995). Elles se distribuent de façon extrêmement précise sur le plan topographique (Parent & Hazrati, 1993). De façon largement minoritaire, d'autres afférences viennent du tronc cérébral (SNc, noyau dorsal du raphé et noyau pédoculopontin) et du thalamus (complexe centre médian-noyau parafasciculaire). Les afférences striatales font des contacts en passant avant d'envelopper un seul neurone avec une terminaison dense (Parent & Hazrati, 1993). Les neurones du NST enveloppent les corps cellulaires et les dendrites de plusieurs neurones (Parent & Hazrati, 1993). L'étude des connexions réciproques entre les deux segments du pallidum (Hazrati et col., 1990) a montré que dans le GPi, les fibres issues du GPe s'arborescent "en panier" autour du soma et des dendrites primaires des neurones pallidaux.

Différentes études électrophysiologiques ont montré que la ségrégation entre circuit sensori-moteur et circuit associatif est globalement respectée au niveau des projections striato-pallidales. Les neurones activés par un mouvement passif d'un membre sont localisés aux deux tiers ventrolatéraux du GPi où ils ont une organisation somatotopique (DeLong et col., 1985, Fillion et col., 1988). Par ailleurs, les neurones du GPi qui répondent exclusivement à la stimulation du putamen sont situés dans une vaste zone ventrolatérale, tandis que ceux qui répondent exclusivement à la stimulation du noyau caudé en occupent la région dorsomédiane (Tremblay & Fillion, 1989). La géométrie tridimensionnelle, la taille et l'orientation de l'arborescence dendritique des neurones du GPi laissent penser qu'il existe un certain degré de convergence entre les afférences sensori-motrices et associatives. Chez le primate, la majorité des fibres efférentes du GPi sont des fibres pallido-thalamiques. Ces fibres se distribuent

principalement au complexe centre médian - noyau parafasciculaire (CM-Pf) ainsi qu'aux noyaux ventraux (VApc, VLo et VLm). Les premières sont en majorité issues du "pallidum sensori-moteur", c'est-à-dire de neurones situés dans la zone de projection du putamen. Les secondes naissent de tout le pallidum interne. Les données anatomiques et électrophysiologiques montrent que de nombreuses fibres qui se terminent dans le complexe CM-Pf sont des collatérales d'axone de fibres arrivant dans les noyaux ventraux (Fenelon et col., 1990, Harnois & Filion, 1982, Parent & De Bellefeuille, 1983). A noter que de nombreux neurones pallidiaux sont des neurones "branchés" qui se projettent à la fois sur le thalamus et le tronc cérébral.

Les neurones du GPi déchargent toniquement à 60-80 PAs/sec chez le primate non-humain au repos (DeLong, 1971, 1972, DeLong et col., 1984, Filion & Tremblay, 1991). Dans des proportions similaires, ces neurones présentent des patrons de décharge réguliers, irréguliers ou en bouffées (Boraud et col., 2001, Boraud et col., 1998, Filion & Tremblay, 1991, Wichmann et col., 1999). L'activité des neurones dorsolatéraux du GPi est modifiée par des mouvements actifs ou passifs des membres contralatéraux (Anderson & Horak, 1985). Des études effectuées chez le singe, lors de tâches motrices dans deux dimensions, ont rapporté qu'entre 60 et 90 % des neurones du GPi déchargent en relation avec la direction (Mink, 1996). Environ 70% des neurones répondant au mouvement augmentent leur fréquence de décharge et 30% la diminue (Anderson & Horak, 1985, Boraud et col., 2000, Brotchie et col., 1991, Mink & Thach, 1991, Turner & Anderson, 1997). De plus, l'amplitude de ces variations est modulée selon le choix de l'orientation du geste. En effet, la variation de décharge est la plus importante lorsque le mouvement est effectué dans la direction préférentielle du neurone (Turner & Anderson, 1997). Réciproquement, la modification de l'activité de la cellule pallidale est la moins importante lorsque le mouvement est réalisé à l'opposé de la direction préférentielle. Les courbes d'accord (**Figure 6**) représentant le codage

directionnel dans le pallidum suivent une fonction sinusoïdale : $y = a + g \cdot \cos(\theta - \theta_0)$, où θ est la direction de la cible, a est l'activité neuronale contrôle, g est le gain du codage, et θ_0 est la direction préférentielle du neurone.

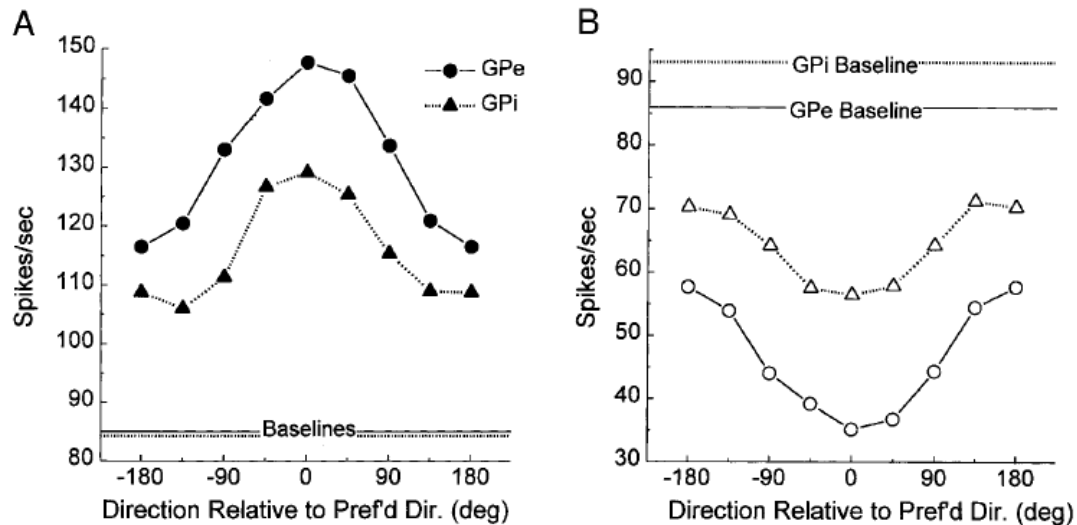


Figure 6 : Courbes d'accord directionnelles moyennes pour les neurones du GPe (cercles) et du GPi (triangles) qui codent la direction du mouvement avec des augmentations (A) ou avec des inhibitions (B) d'activité (D'après Turner & Anderson, 1997). Les courbes d'accord réalisées pour chaque neurone sont centrées sur leur direction préférentielle (0°) afin de calculer les variations moyennes de la fréquence de décharge. La direction préférentielle étant la direction pour laquelle le neurone présente les plus grandes variations d'activité.

D'autres paramètres moteurs tels que la force du mouvement (Spraker et col., 2007) son amplitude et sa vitesse ont également été étudiés (Turner & Anderson, 1997). Nous avons volontairement choisi de développer le cas de la sélectivité spatiale, la direction étant un paramètre facilement manipulable.

Les analyses de mouvements réalisés durant une tâche comportementale ont montré que la majorité des neurones du GPi modifie leur activité pas seulement après les neurones du cortex moteur (DeLong et col., 1984), mais aussi 80-100 ms après le début de l'activité

musculaire (Anderson & Horak, 1985, Boraud et col., 2000, Brothie et col., 1991, Mink & Thach, 1991) et environ 10 ms après le début du mouvement (Georgopoulos et col., 1983). Ces résultats ont cependant été collectés avec différentes espèces de singe et avec différents paradigmes comportementaux, et donc, doivent être comparés avec précaution.

1.2.2.2.5 - Substance noire réticulée

La SNr contient des neurones GABAergiques. Elle reçoit des afférences GABAergiques du striatum (Parent & Hazrati, 1995) et du GP (Bevan et col., 1996, Smith & Bolam, 1989), et glutamatergiques du NST (Parent & Hazrati, 1995). La SNr, fortement similaire au GPi, projette sur les noyaux moteurs thalamiques (Deniau & Chevalier, 1985), le noyau réticulé (Pare et col., 1990, Tsumori et col., 2002), le noyau parafasciculaire (Tsumori et col., 2002), le colliculus supérieur (Chevalier et col., 1981) et la SNc (Mailly et col., 2003). Les neurones de la SNr déchargent selon un mode régulier ou irrégulier avec des fréquences de décharge allant de 30 à 100 PA/s chez le primate (Hikosaka & Wurtz, 1983, Wichmann & Kliem, 2004). Chez le singe, la SNr a principalement été étudiée pour son implication dans le système oculomoteur (Hikosaka & Wurtz, 1983), alors que chez le rat, elle constitue la principale structure de sortie des GB (Parent & Hazrati, 1995).

1.2.2.2.6 - Organisation interne du réseau

Sur les bases de données anatomiques, pharmacologiques et physiologiques obtenues chez l'animal et chez l'homme, un modèle d'organisation interne des GB comprenant deux circuits parallèles a initialement été proposé par Albin et collaborateurs en 1989. Repris par Alexander et Crutcher (1990), et considéré comme le modèle de référence de l'organisation des GB, il fournit une explication concernant le contrôle du mouvement au sein de ce réseau à

l'état normal et a permis de conceptualiser les modifications fonctionnelles induites par la dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée dans la maladie de Parkinson (DeLong, 1990). Selon le modèle proposé par Albin et collaborateurs (1989), le striatum, qui reçoit une afférence excitatrice massive de l'ensemble du cortex, constitue l'entrée du circuit des GB (**Figure 7A**). Il est connecté aux structures de sortie, le GPi et la SNr, par l'intermédiaire de deux voies dites 'directe' et 'indirecte'. La voie directe, mono-synaptique et inhibitrice, est composée de neurones striataux GABAergiques qui colocalisent la substance P et/ou la dynorphine et qui projettent directement sur les structures de sortie. La voie indirecte, poly-synaptique, est globalement excitatrice puisque composée de deux connexions inhibitrices et une excitatrice. La première connexion est représentée par les neurones striataux, exprimant le GABA et les enképhalines, qui projettent sur le GPe. La seconde connexion se fait par la projection des neurones GABAergiques pallidaux sur le NST. Enfin, la dernière connexion correspond à la projection des neurones glutamatergiques du NST sur les structures de sortie. Ces structures envoient ensuite des projections GABAergiques inhibitrices sur le thalamus qui exercent un effet exciteur sur le cortex cérébral, activant les sorties motrices. Selon ce schéma d'organisation, les propriétés fonctionnelles du double circuit direct-indirect proviennent des influences opposées que possède chaque voie sur les structures de sortie du réseau. Ainsi, l'activation de la voie directe, qui inhibe les structures de sortie des GB, a un effet permissif sur l'expression des activités corticales. Ce processus de désinhibition est considéré comme central dans la physiologie des GB et participerait à l'initiation du mouvement. A l'inverse, la mise en jeu de la voie indirecte aurait un effet répressur sur l'expression des programmes moteurs par renforcement de l'inhibition des voies thalamo-corticales. En condition physiologique, il s'établirait donc au niveau des structures de sortie des GB, un équilibre subtil entre l'action inhibitrice de la voie directe et

l'action excitatrice de la voie indirecte. Cet équilibre est sous le contrôle des neurones dopaminergiques de la SNc.

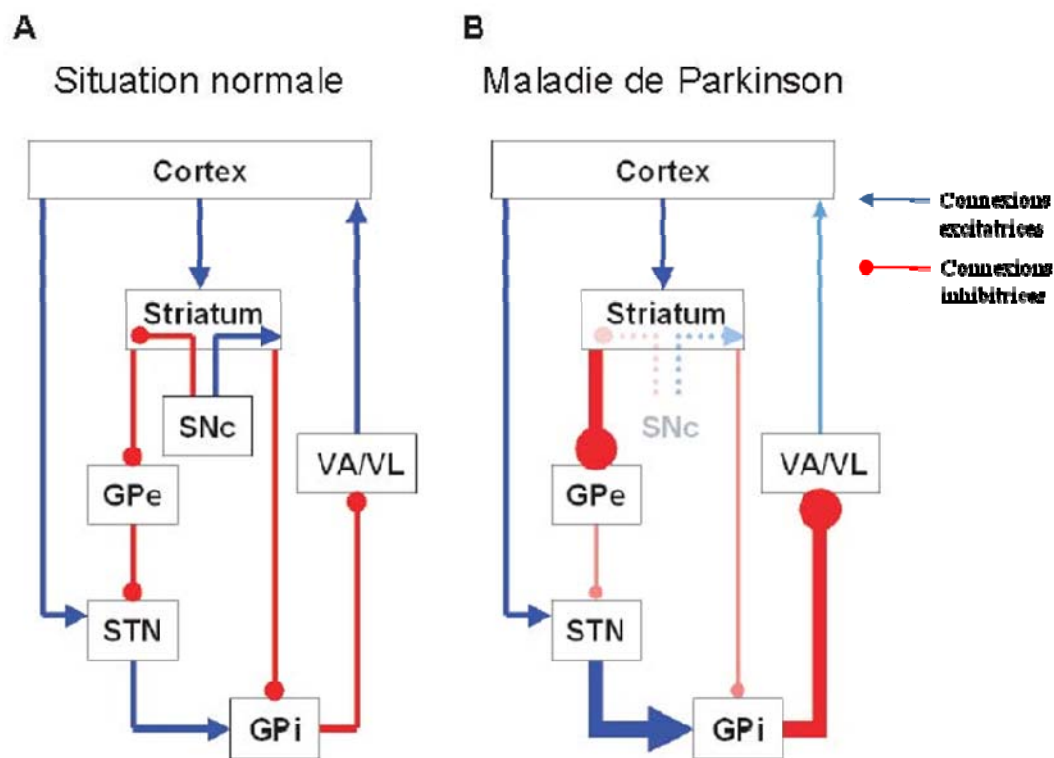


Figure 7 : Le modèle classique de la physiologie (A) et de la physiopathologie des ganglions de la base adapté d'Albin et coll. (1989) et DeLong (1990). **A.** Le circuit des GB en situation physiologique. Les deux voies de communication entre le striatum et le GPi sont la voie directe, monosynaptique et inhibitrice, et la voie indirecte, faisant relais dans le GPe et le NST, qui agit par désinhibition. La dopamine, libérée dans le striatum, excite la voie directe et inhibe la voie indirecte. **B.** En situation parkinsonienne, la déplétion dopaminergique induit une inhibition de la voie directe et une désinhibition de la voie indirecte. Le GPi, comme le NST, sont alors fortement désinhibés. L'hyperactivité du GPi conduit à une hypoactivité dans le thalamus et le cortex, supposée être à l'origine des symptômes parkinsoniens hypokinétiques.

De nombreux travaux tendent à indiquer que les récepteurs dopaminergiques de type D1 sont préférentiellement localisés au niveau des corps cellulaires des neurones appartenant à la voie directe, tandis que les récepteurs D2 sont préférentiellement localisés sur les neurones striato-pallidaux appartenant à la voie indirecte (DeLong, 1990). La dopamine induirait donc l'activation des neurones de la voie directe et l'inhibition des neurones de la voie indirecte. La perte progressive des neurones dopaminergiques observée dans la maladie de Parkinson, entraînerait l'installation d'un déséquilibre entre ces deux voies : la voie directe deviendrait 'hypoactive' tandis que la voie indirecte serait 'hyperactive' (**Figure 7B**). Ces phénomènes ayant tous deux pour conséquence une augmentation de l'activité des structures de sortie des GB.

1.2.2.2.6.1 - Remise en cause du concept des voies directe et indirecte

Le schéma conceptuel d'organisation anatomo-fonctionnelle des GB en deux circuits parallèles, initialement proposé par Albin et collaborateurs (1989), a apporté une aide précieuse dans la compréhension des troubles moteurs associés aux pathologies affectant cet ensemble de structures. Toutefois, ce modèle ne prend pas en compte toute la complexité de ce réseau, notamment l'existence de certaines voies anatomiques (Chesselet & Delfs, 1996). Ainsi, les études biochimiques et électrophysiologiques sont de plus en plus nombreuses à remettre en cause ce schéma classique (Albin et col., 1995, Levy et col., 1997, Obeso et col., 2000, Parent & Cicchetti, 1998).

Des études ont mis en évidence que les neurones efférents du striatum, à l'origine des voies directe et indirecte, possèdent de nombreuses collatérales conduisant à une interconnexion de ces deux voies initialement décrites comme totalement ségréguées. En effet, certaines terminaisons striatales du GPe sont immuno-positives pour la substance P, suggérant

que des neurones de la voie ‘directe’ émettent également des collatérales sur le GPe. De façon symétrique, des terminaisons immuno-positives pour l’enképhaline sont retrouvées dans le GPi et la SNr (Kawaguchi et col., 1990, Wu & Parent, 2000). Le concept de ségrégation de l’expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 au niveau striatal en fonction des voies de projection est également remis en cause (Nadjar et col., 2006). En effet, des études d’hybridation *in situ* ont montré qu’il existe une colocalisation des ARNm des récepteurs D1 et D2 dans de nombreux neurones striataux (Aizman et col., 2000, Surmeier et col., 1996), même si le niveau d’expression de chaque type de récepteur diffère selon les neurones observés, striato-pallidaires ou striato-nigraux (Gerfen et col., 1990, Gerfen & Young, 1988, Le Moine & Bloch, 1995). Par ailleurs, la remise en cause du concept de ces deux voies est attestée par des données anatomiques qui montrent l’existence de projections directes du GPe sur les structures de sortie des GB (Parent & Hazrati, 1995). Ainsi, le GPe peut interagir directement avec le GPi et la SNr sans passer par le NST. De plus, les relations existantes entre le GPe et le NST, les deux structures de la voie indirecte, semblent plus complexes qu’une simple fonction de relais entre le striatum et la voie de sortie du réseau. En effet, les neurones du NST, qui reçoivent des afférences du GPe projettent en retour sur les neurones du GPe, donnant ainsi naissance à une boucle de contrôle rétroactif de l’activité de la voie indirecte (Parent & Hazrati, 1995, Robledo & Feger, 1990, Smith et col., 1998). De même, les neurones du GPe projettent sur les noyaux réticulaires du thalamus, suggérant que cette structure pourrait influencer les fonctions motrices indépendamment des structures de sortie (Shammah-Lagnado et col., 1996). Enfin, et surtout dans le modèle d’Albin et collaborateurs (1989), la voie cortico-subthalamique est sous-représentée. Différentes études ont pu montrer l’existence de projections directes du cortex sur le NST (Bevan & Bolam, 1995, Feger et col., 1994, Smith et col., 1998), remplaçant ainsi le NST comme une structure d’entrée du réseau.

Cette afférence au NST assure ainsi un transfert rapide des informations corticales aux structures de sortie des GB. Elle est donc dénommée voie hyperdirecte (Nambu et col., 2000).

1.2.2.3 - Modèles d'organisation fonctionnelle

Jonathan Mink a proposé un autre type de modèle d'organisation fonctionnelle qui intègre la voie hyperdirecte des GB (Mink, 1996, Figure 8). Cette modélisation s'appuie sur différents résultats électrophysiologiques obtenus chez le singe qui montrent que 70% des neurones pallidiaux sont activés durant une phase motrice et 30% sont inhibés (Mink & Thach, 1991). Dans ce modèle, la voie hyperdirecte excitatrice, rapide et divergente s'oppose à l'action lente, inhibitrice et convergente de la voie cortico-striato-pallidale interne. Cette approche, totalement différente des précédentes est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle propose un processus lors de l'exécution d'un mouvement. Les GB exercent une inhibition tonique sur les générateurs corticaux du mouvement via le thalamus. Au niveau du GPi, la sous-population neuronale en relation avec la commande motrice souhaitée est inhibée par la voie cortico-striato-pallidale, et les autres neurones sont excités par les afférences en provenance du NST (Mink & Thach, 1993). Lors de l'exécution motrice, le GPi relâche son inhibition sur le centre générateur du mouvement souhaité, et la renforce sur les autres centres générateurs. Ces derniers n'interfèrent donc pas avec le mouvement en cours. Un autre argument expérimental vient étayer également ce modèle. La comparaison des mouvements de flexion du poignet exécutés avec ou sans charge montre qu'une lésion du GPi chez le singe ralentit la flexion lorsqu'elle doit s'effectuer sous l'effet de la charge par relâchement du muscle extenseur, alors qu'elle ne perturbe pas le même mouvement effectué en absence de charge par contraction du muscle fléchisseur (Mink & Thach, 1991). Une lésion du GPi entraîne donc, non pas un défaut d'initiation du mouvement mais un défaut d'inhibition des

mouvements non désirés. Aussi pertinent soit-il, ce modèle n'est que relativement satisfaisant. D'une part, il est volontairement très simpliste et ne définit pas la nature corticale exacte des centres générateurs du mouvement. De plus, il néglige toutes les structures intermédiaires, notamment le GPe, et omet de représenter la SNc et la dopamine. Il propose très succinctement que la déplétion dopaminergique perturbe ce système de renforcement. Mink également n'est pas véritablement cohérent sur le rôle propre des GB puisqu'il démontre que les neurones du GPi déchargent trop tardivement pour intervenir dans l'initiation du mouvement. Par ailleurs, il propose que son système aide la sélection d'un programme moteur, ce qui paraît incompatible.

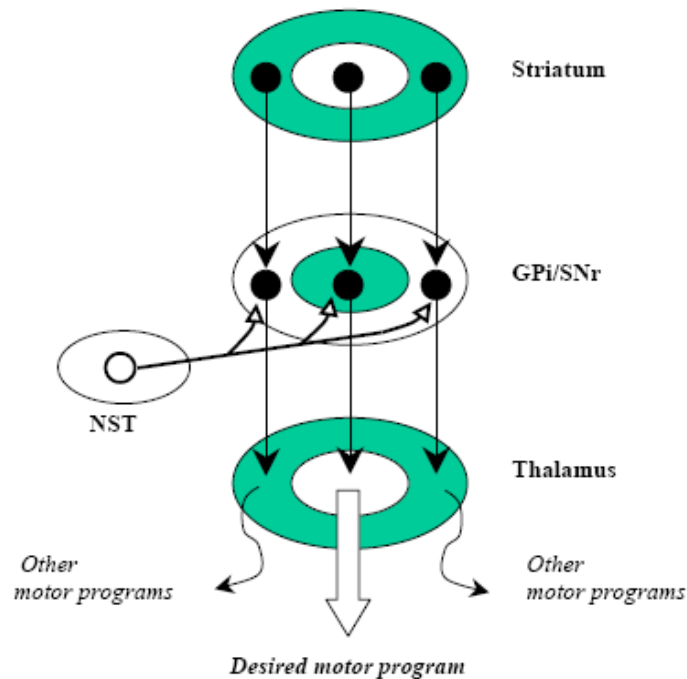


Figure 8 : Modèle de sélection de l'action proposé par Mink (1996). La voie directe permet de désinhiber le programme moteur désiré et la voie indirecte d'inhiber les autres programmes moteurs parasites.

Dans un autre modèle, Nambu et collaborateurs proposent d'ajouter une dimension encore plus temporelle au modèle de Mink (Nambu, 2004, Nambu et col., 2002). Dans un

premier temps, la voie hyperdirecte inhibe le programme sélectionné, les programmes en compétition et les programmes parasites. Ensuite, la voie directe désinhibe le programme moteur souhaité. Et enfin, la voie indirecte inhibe le NST afin de stopper l'action. Plus récemment, Leblois et collaborateurs ont étudié la dynamique du réseau par une approche computationnelle et montré que la sélection de l'action serait une propriété émergente de l'architecture du réseau (**Figure 9**).

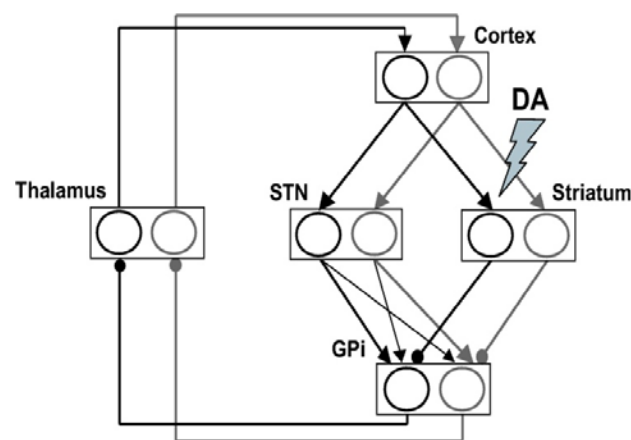


Figure 9 : Le modèle de sélection de l'action des ganglions de la base (version réduite sans la voie indirecte, d'après Leblois et col., 2006). Le réseau consiste en deux circuits, dont chacun comprend une population corticale, striatale, thalamique, sous-thalamique, et pallidale. Chacun des circuits est impliqué dans la réalisation d'une action. Dans chaque circuit une boucle de rétroaction inhibitrice et une boucle de rétroaction excitatrice sont en compétition. L'une passe par le striatum et l'autre par le noyau sous-thalamique. Les deux circuits interagissent via des connexions subthalamo-pallidales diffuses. Flèches : connexions excitatrices : Points, connexions inhibitrices. La dopamine agit au niveau du striatum, en augmentant le gain des synapses cortico-striatale.

1.2.2.4 - Les GB : substrats sous-corticaux de la valeur de l'action et de la sélection de l'action

Les études montrant l'implication des GB dans les processus décisionnels ont d'abord documenté des réponses neuronales à la récompense en relation avec les saccades oculaires dans la SNr (Handel & Glimcher, 1999, Hikosaka & Wurtz, 1983, Joseph & Boussaoud, 1985), le noyau caudé (Hikosaka et col., 1989), le NST (Matsumura et col., 1992), et le GP (Kato & Hikosaka, 1995). Les NEMs du striatum sont impliqués dans le traitement d'informations motrices en montrant une sélectivité pour des localisations spatiales spécifiques (DeLong et col., 1986, Hikosaka, 1989). Parallèlement à son implication majeure dans le traitement des informations motrices le striatum joue aussi un rôle clé dans les mécanismes en relation avec la récompense (Aosaki et col., 1994, Apicella et col., 1991, Bowman et col., 1996, Hikosaka et col., 1989). Des lésions des parties ventrale et dorsale du striatum affectent les comportements motivés, l'adaptation à des changements de récompense, et l'évaluation comparée des récompenses (Bowman & Brown, 1998, Leszczuk & Flaherty, 2000, Salinas & White, 1998). Les neurones du striatum montrent des activations durant la période d'anticipation d'une récompense (Hollerman & Schultz, 1998, Kawagoe et col., 1998). Une série de publications (Hassani et col., 2001, Hollerman & Schultz, 1998, Kawagoe et col., 1998, Watanabe, 1996) a rapporté que ces activations incorporent des paramètres de la récompense à venir. Ces cellules discriminent les différentes récompenses selon leur type, leur amplitude et leur fréquence d'occurrence (Bowman & Brown, 1998, Cromwell et col., 2005, Cromwell & Schultz, 2003, Hassani et col., 2001, Hollerman & Schultz, 1998). Afin d'étudier ceci, les auteurs ont utilisé des tâches comportementales où chaque direction de mouvement réalisé est constamment associée à une valeur objective en terme de récompense prédéterminée. Kawagoe et ses collaborateurs (1998) ont ainsi montré que les réponses visuelles des NEMs du noyau caudé sont fortement influencées par la récompense anticipée

(1998, Figure 10). Par conséquent, ces réponses semblent imiter celles observées au sein des aires corticales encodant la valeur subjective (similaire à l'utilité attendue théorique) particulièrement le COF (Padoa-Schioppa & Assad, 2006). Cependant contrairement à l'activité corticale, ces réponses sont associées aux actions produites par l'animal. Beaucoup de ces neurones répondent à la présentation des stimuli conditionnels, spécialement quand ils sont affichés dans le champ contralatéral (Hikosaka et col., 1989). Respectivement, ces activités sont fortement augmentées ou diminuées par les récompenses les plus fortes ou les plus faibles (Kawagoe et col., 1998). Les variations d'activité provoquées par les récompenses sont souvent si importantes que la sélectivité directionnelle de chaque neurone peut être modifiée, voir renversée. D'autres cellules du noyau caudé préservent leur direction préférentielle, mais leur sélectivité est potentialisée ou déprimée en fonction de la récompense anticipée. Le même type d'interaction est rapporté parmi les neurones de la SNr (Sato & Hikosaka, 2002). Les résultats obtenus lors de ces expérimentations restent toutefois difficiles à intégrer dans un contexte plus fonctionnel. En effet, ici dans chaque session d'essais, les directions de mouvement sont constamment associées à une seule valeur anticipée. Les singes peuvent donc utiliser directement la direction comme indicateur de la valeur de l'action. Afin d'éclaircir plus en détails ces mécanismes d'interactions cognitivo-motrices, les tâches comportementales utilisées durant les enregistrements neuronaux devront présenter des paramètres moteurs et cognitifs dissociés.

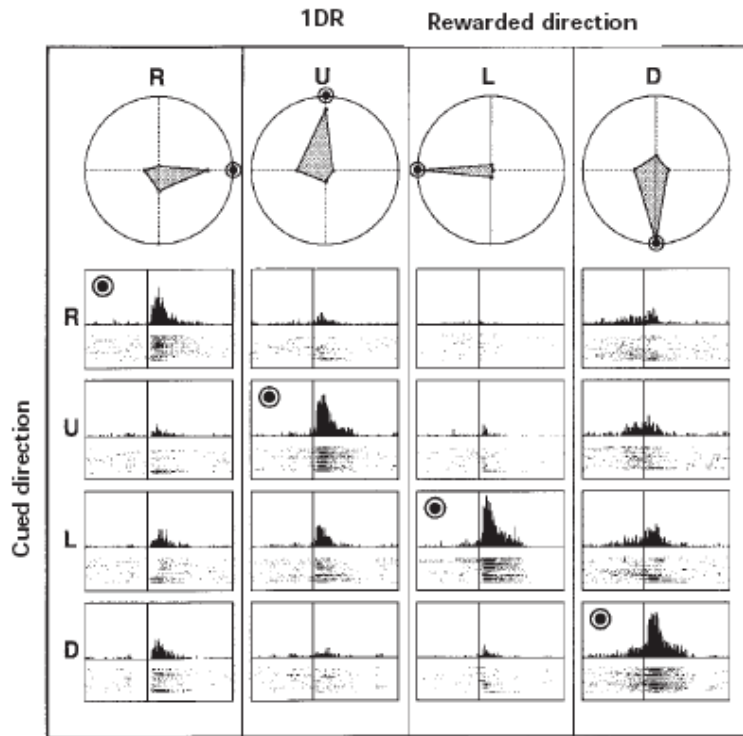


Figure 10 : Réponses d'un neurone du noyau caudé enregistrées lors de la présentation des cibles dans différentes directions (d'après Kawagoe et col., 1998). Cet exemple de neurone est sensible, à la fois, à la direction de la cible (*R* droite, *U* haut, *L* gauche ou *D* bas) et à la récompense associée à cette cible. Ici, la direction préférentielle du neurone change pour chaque condition de la tâche. Lors de cette tâche les directions sont constamment associées à la valeur motivationnelle durant chaque bloc d'essais. Les deux paramètres ne sont donc pas indépendants.

Des études ultérieures se sont intéressées à l'interaction entre les paramètres cognitifs (valeurs subjectives) et moteurs (paramètres de l'action) au sein des différents noyaux composant le striatum (Lau & Glimcher, 2008, Pasquereau et col., 2007, Samejima et col., 2005). Parmi ces études, Samejima et collaborateurs ont mesuré l'activité de décharge des NEMs au sein du Putamen chez des primates effectuant une tâche décisionnelle manuelle qui consistait à tourner un levier dans deux directions afin d'obtenir une récompense (2005). Les directions sont associées à des récompenses de magnitudes et de probabilités différentes qui changent au cours de la session. Ils montrent qu'un tiers des neurones actifs durant la tâche

modifient leur activité durant la phase théorique d'évaluation des actions (phase décisionnelle) et informent uniquement de la valeur d'une des actions possibles indépendamment de sa réalisation et de la valeur associée aux actions alternatives. Ces interactions cognitivo-motrices ont par la suite surtout été étudiées dans les territoires oculomoteurs des GB. Ces études ont confirmé la capacité des neurones du striatum à encoder la valeur des actions. Lau et Glimcher ont mesuré l'activité de décharge des NEMs du noyau caudé chez des primates effectuant une tâche décisionnelle oculomotrice (2008). Ils montrent que ces derniers peuvent être classés fonctionnellement en trois populations impliquées dans différentes phases du processus décisionnel : (1) Les neurones encodant la valeur des actions mis en évidence par Samejima, (2) les neurones dont l'activité change juste avant l'obtention de la récompense et qui informent uniquement de la valeur de l'action produite et (3) les neurones dont l'activité change au moment de l'exécution motrice de l'action informant uniquement de l'action produite.

Afin de mieux comprendre l'implication fonctionnelle des GB dans les processus décisionnels, il est important d'étudier comment les neurones du striatum mis en évidence par ces études acquièrent une activité à la fois modulée par la valeur attendue et un paramètre moteur de l'action, tel que sa direction. Il est possible que les neurones du noyau caudé reçoivent des signaux déjà intégrés par les autres aires cérébrales. En effet, ce type d'interaction est décrit dans les champs oculaires du préfrontal (Amador et col., 2000, Roesch & Olson, 2003, Stuphorn et col., 2000), le CPFdl (Leon & Shadlen, 1999, Watanabe, 1996), l'aire intra-pariétale latérale (Platt & Glimcher, 1999). Une seconde possibilité est que ces interactions cognitivo-motrices se réalisent directement et progressivement au sein des GB. Selon cette dernière condition, le cortex recevrait les signaux modulés par les mécanismes dépendant de la récompense par le thalamus (Middleton & Strick, 2000). Une étude relativement récente (Pasupathy & Miller, 2005) semble renforcer cette hypothèse car le

cortex frontal suit les adaptations du striatum lors de sessions d'apprentissage. Des enregistrements réalisés simultanément dans le noyau caudé et dans la SNc montrent également que les modifications des saccades dépendantes de la récompense sont principalement induites par les neurones dopaminergiques issus du mésencéphale (Kawagoe et col., 2004). En accord avec ce modèle, l'utilisation d'antagonistes de type D1 atténue les modulations des saccades induites par la récompense et l'injection d'antagonistes de type D2 améliore les changements dépendants de la valeur de l'action (Nakamura & Hikosaka, 2006).

Les processus mettant en relation le codage des informations dépendantes de la récompense et la capacité du striatum et de l'ensemble des GB à moduler les actions motivées dans un but précis semblent donc être à la base du rôle fonctionnel de ce réseau. Cet aspect essentiel du fonctionnement striatal s'appuie sur la convergence des neurones dopaminergiques avec le système cortico-striatal (Flaherty & Graybiel, 1991, 1993, Haber & McFarland, 2001, Haber et col., 2000, Kincaid et col., 1998) qui permet à ces cellules de déterminer et d'utiliser un ensemble d'informations concernant le but recherché afin d'activer des stratégies motrices adaptées à l'environnement. Ces mécanismes semblent être plus complexes qu'une simple sélection car les structures de sortie des GB codent pour une réponse motrice particulière face à un environnement à choix multiples (Cardinal et col., 2001, Cromwell & Schultz, 2003, Everitt et col., 1999). C'est donc la grande diversité des afférences striatales qui permettrait à ces neurones de traiter de manière fine les différents événements comportementaux (informatifs et moteurs). Ainsi, ce réseau agirait comme un comparateur et un amplificateur des réactions comportementales envisagées dans un environnement donné (Cromwell & Schultz, 2003).

1.3 - L'APPRENTISSAGE DECISIONNEL

1.3.1 - L'apprentissage par renforcement en intelligence artificielle : un mécanisme pour apprendre la valeur subjective

Les sections précédentes ont mis l'accent sur la description des mesures théoriques et biologiques de valeur subjective qui pourraient guider le choix. Mais comment ces signaux apparaissent-ils ? Une des sources cruciales d'information à la valeur est sans aucun doute l'expérience. Ceci est d'autant plus vrai que l'une des particularités de l'expérimentation sur les animaux, est que leur apprentissage ne peut se baser que sur les conséquences de chaque action. En effet, les valeurs de ces actions qui ne peuvent leur être communiquées verbalement.

Des mécanismes d'apprentissage de cette valeur subjective sont proposés en intelligence artificielle dans les théories apportées par le paradigme de l'apprentissage par renforcement. Cette approche computationnelle de l'apprentissage décisionnel a été développée dans les sciences computationnelles et la Psychologie au cours des deux dernières décennies. Bien que plusieurs variantes de ces théories existent, les valeurs subjectives sont apprises par un processus itératif de mise à jour basé sur l'expérience dans tous les modèles proposés. Ces théories postulent qu'à chaque fois qu'un individu expérimente le résultat de son choix, une estimation de la valeur mise à jour est calculée à partir de l'ancienne estimation de la valeur et d'une information d'erreur de prédiction de la récompense. Ce signal d'erreur est la différence entre le résultat attendu du choix et le résultat effectif de celui-ci.

1.3.1.1 - Les processus de décision markoviens

En intelligence artificielle, le paradigme de l'apprentissage par renforcement est basé sur les processus de décision markoviens (Sutton & Barto, 1998). Ces derniers considèrent un agent situé dans un environnement qu'il ne connaît pas, où le temps est discrétisé, et avec lequel il doit interagir : à chaque pas de temps t , l'agent est dans un état s^t , il effectue une action a^t pour se retrouver au pas de temps suivant dans un nouvel état s^{t+1} . Le comportement de l'agent s'assimile à sa politique, une fonction $\pi : S \times A \rightarrow \pi(A)$ qui indique pour tout état s compris dans S , la distribution de probabilités pour que l'agent choisisse les diverses actions a compris dans A lorsqu'il se trouve dans cet état. Une fois son action choisie, l'agent dispose d'une fonction de transition T qui indique pour tout couple (état, action) la probabilité que l'agent se trouve au pas suivant. Pour certains couples, l'agent peut recevoir une récompense ou une punition de l'environnement sous la forme d'un signal de renforcement. L'objectif global de l'agent est d'adopter un comportement qui lui permet de maximiser la fréquence et la valeur de ses récompenses. Il doit donc procéder à un certain apprentissage pour pouvoir établir un lien de cause à effet entre ses actions et les récompenses de façon à optimiser ses choix et ses actions.

De façon à pouvoir évaluer la politique π de l'agent, on dispose d'une fonction de valeur $V^\pi(s)$ qui associe à chaque état s une mesure de la récompense cumulée qu'un agent recevra s'il suit cette politique. Cette récompense cumulée s'assimile à la somme de tous les futurs signaux de renforcements et peut s'écrire :

$$R^\pi(t) = r^t + \gamma \cdot r^{t+1} + \gamma^2 \cdot r^{t+2} + \dots = \sum \gamma^{i-t} \cdot r^i \quad \text{avec } 0 < \gamma < 1 \quad (\text{équation 4})$$

De façon à ce que cette somme n'ait pas une valeur infinie, le terme γ , appelé "facteur de dévaluation", permet de prendre d'autant moins en compte les récompenses reçues que l'agent les recevra plus loin dans le temps. On peut alors définir la fonction valeur qui estime les futurs renforcements :

$$V^\pi(s) = \sum_a \pi(s,a) \cdot [R(s,a) + \gamma \cdot \sum_{s'} T(s,a,s') \cdot V^\pi(s')] \quad (\text{équation 5})$$

L'**équation 5** est appelée équation de Bellman pour la politique π . Le terme s' correspond au prochain état parmi S . Cette équation joue un rôle fondamental au cœur de toutes les méthodes d'optimisation qui permettent de définir des algorithmes d'apprentissage par renforcement.

1.3.1.2 - La méthode de différence temporelle et les architectures acteur-critique

Il existe trois principales classes d'algorithmes permettant à un agent confronté à un processus de décision markovien de découvrir une politique optimale, celle pour laquelle l'agent peut espérer recevoir la récompense cumulée maximale sur le long terme : (1) Les algorithmes de programmation dynamique s'appliquent dans le cas où l'agent dispose d'un modèle de son environnement, c'est-à-dire lorsque les fonctions de transition T et de récompense R sont connues *a priori*. (2) Les méthodes de Monte Carlo sont simples et ne présupposent pas la connaissance *a priori* d'un modèle, mais présentent le défaut de ne pas être incrémentales. (3) Les méthodes de différence temporelle reposent sur une estimation incrémentale du modèle de l'environnement. Ainsi, les valeurs des paramètres peuvent être modifiées successivement à chaque pas de temps t .

Nous ne développerons pas ici les deux premières classes qui sont expliquées dans l'ouvrage de Sutton et Barto (1998) et nous nous restreindrons aux méthodes de différence temporelle qui sont les plus utilisées dans le cadre de l'apprentissage par renforcement car elles regroupent les points forts des deux autres. En effet, comme les algorithmes de programmation, elles sont incrémentales (la valeur estimée est mise à jour en fonction de l'expérience) et comme les méthodes de Monte Carlo, elles n'ont pas besoin de modèle de l'environnement car elles l'estiment sur la base de l'expérience de l'agent. La méthode consiste à comparer deux estimations (ou prédictions) successives de la récompense cumulée que l'agent va recevoir :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+1} + \gamma^2 \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \dots \text{ (équation 6)}$$

$$\mathbf{P}^t = \mathbf{r}^{t+1} + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \gamma^2 \cdot \mathbf{r}^{t+3} + \dots \text{ (équation 7)}$$

Or, remarquons que l'équation 6 peut s'écrire :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma \cdot (\mathbf{r}^{t+1} + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \dots) \text{ (équation 8)}$$

Ce qui, combiné à l'équation 7 donne :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma \cdot \mathbf{P}^t \text{ (équation 9)}$$

C'est la condition que doivent vérifier deux prédictions consécutives correctes. Richard S. Sutton appelle l'insatisfaction de cette condition, l'erreur de différence temporelle (TD-erreur) (Sutton, 1988) qui s'écrit donc : $\mathbf{r}^t + \gamma \cdot \mathbf{P}^t - \mathbf{P}^{t-1}$. L'apprentissage consiste alors en la modification de la fonction valeur $V\pi(s)$ à chaque pas de temps en fonction de la TD-erreur entre deux prédictions consécutives par la procédure suivante (β joue le rôle de facteur d'apprentissage) :

$$V\pi(s) \leftarrow V\pi(s) + \beta \cdot [r^t + \gamma \cdot P^t - P^{t-1}] \text{ (équation 10)}$$

En intelligence artificielle, d'autres méthodes ont dérivé de l'apprentissage par différence temporelle. Il s'agit principalement des méthodes SARSA (« state-action-reward-state-action » (Rummery & Niranjan, 1994)) et Q-learning (Watkins, 1989). Contrairement à la méthode des différences temporelles, l'algorithme SARSA travaille sur la qualité des couples (état, action) et non sur la valeur des états. Ceci oblige l'agent à prédire l'action a^{t+1} qu'il réalisera lors du pas de temps suivant. D'autre part, l'algorithme du Q-learning effectue des mises à jour de la politique de l'agent en fonction des actions optimales. En effet, cet algorithme connaît l'action optimale au pas de temps suivant, ce qui lui évite d'avoir à faire un calcul pour prédire cette action.

L'idée est donc, par la suite, de concevoir une architecture de contrôle capable d'appliquer ces méthodes. Pour cela, l'architecture la plus adaptée est le modèle acteur/critique (Barto, 1995). D'un côté l'acteur est la zone mémoire qui mémorise la politique de l'agent et fait un choix d'action à effectuer sur l'environnement en fonction du contexte. De l'autre côté, le critique est chargé d'évaluer à chaque instant t la fonction valeur. Pour cela, il fait une prédiction du résultat de l'action choisie par l'acteur, et calcule à l'instant $(t+1)$ suivant son erreur de prédiction en fonction de ce que renvoie l'environnement (la récompense positive, négative). Si la récompense est meilleure ou moins bonne que prévu, le critique envoie respectivement un signal d'erreur positif ou négatif à l'acteur. Ce dernier pourra donc à l'instant suivant s'adapter et choisir d'effectuer une action plus appropriée.

1.3.2 - Substrats sous-corticaux de la valeur de l'action

1.3.2.1 - *Analogie entre dopamine et erreur de différence temporelle*

Des travaux effectués en neuroscience permettent de valider et compléter les hypothèses concernant l'architecture de contrôle sous-tendant les processus d'apprentissage décisionnel. Les enregistrements électrophysiologiques des neurones dopaminergiques du mésencéphale ont précisé le contexte comportemental de la libération phasique de la dopamine, et ont conduit à suggérer de sa fonction au sein des GB.

Les travaux de Wolfram Schultz et collaborateurs ont permis de préciser quels sont les stimuli susceptibles de déclencher la décharge phasique de ces neurones (**Figure 11**). En absence de stimulus préalable, ces neurones répondent par une décharge phasique, homogène et de courte latence à l'obtention d'une récompense (Mirenowicz & Schultz, 1994, Romo & Schultz, 1990). Lors de l'apprentissage d'une épreuve de réaction simple ou de réponse différée, les neurones dopaminergiques ne répondent plus à l'obtention de la récompense mais au stimulus conditionnel (Ljungberg et col., 1992, Schultz et col., 1993). Si une récompense associée au stimulus conditionnel est différée dans le temps ou est omise, les neurones vont alors présenter une dépression de leur activité (Hollerman & Schultz, 1998). L'ensemble de ces résultats indique donc que les neurones dopaminergiques codent la contingence et la contiguïté entre le stimulus conditionnel et la récompense. Par contraste, les stimuli aversifs restent relativement sans effet sur l'activité des neurones dopaminergiques (Mirenowicz & Schultz, 1996).

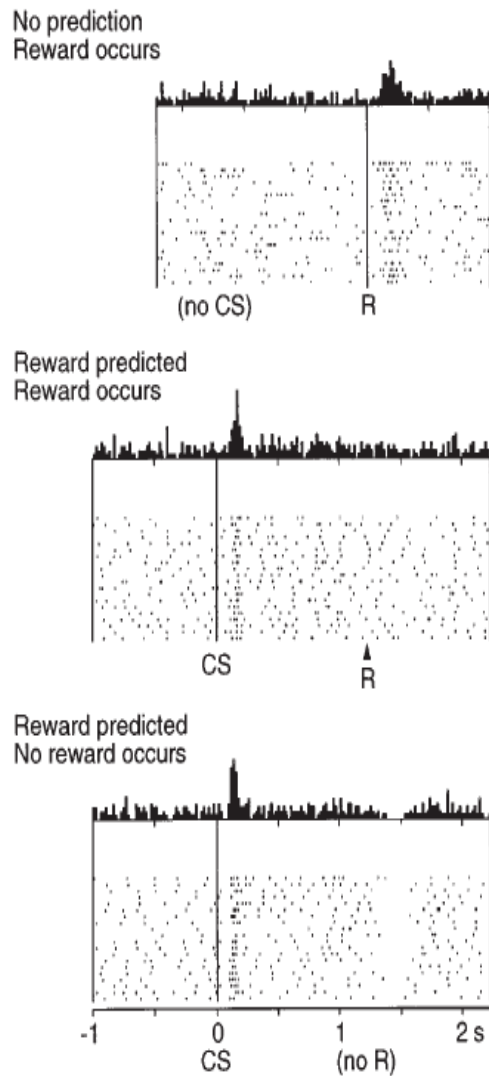


Figure 11 : Codage de l'erreur de prévision de récompense par les neurones dopaminergiques (d'après Contreras-Vidal & Schultz, 1999).

Dans la première condition, les neurones répondent à l'obtention de la récompense (R) bien qu'il n'y ait pas eu de prédiction. L'occurrence de la récompense constitue une erreur de prévision positive. Dans la seconde condition, après un apprentissage, un stimulus conditionnel (CS) annonce la récompense et celle-ci est donnée comme prévu. Il n'y a donc pas d'erreur de prédiction, l'activité dopaminergique reste inchangée durant la fin de l'essai. Dans la troisième condition, un stimulus conditionnel prédit la récompense mais elle est omise. L'activité des neurones dopaminergiques est alors déprimée car il y a eu une erreur de prédiction négative.

De simples tests utilisant des stimuli conditionnels associés à différentes probabilités d'obtenir la récompense montrent de plus que les réponses phasiques des neurones dopaminergiques enregistrées durant la présentation des stimuli et les récompenses (**Figure 12**), sont linéairement sensibles aux probabilités (Fiorillo et col., 2003, Morris et col., 2004, Morris et col., 2006). Des variations d'activité similaires sont également décrites dans le GPe et dans le cortex pariétal (Arkadir et col., 2004, Musallam et col., 2004, Platt & Glimcher, 1999). Cependant, les NTs du striatum ne semblent pas être sensibles à la probabilité d'obtenir la récompense (Morris et col., 2004), indiquant que tous les neurones sensibles à la récompense ne doivent pas coder ce dernier paramètre de la valeur motivationnelle.

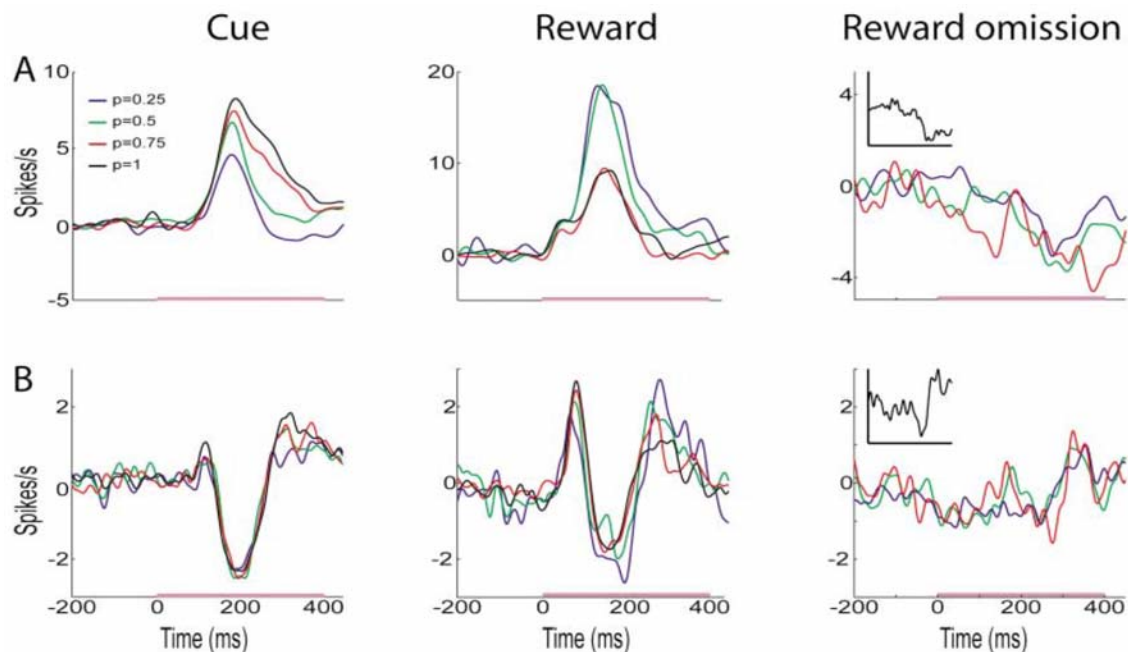


Figure 12 : Réponses moyennes des neurones dopaminergiques (A) et des NTs (B) à la présentation des stimuli (Cue), à la récompense (Reward) et à l'omission de la récompense (Reward omission) en fonction des quatre différentes probabilités de récompense associées aux cibles (d'après Morris et col., 2004). Les neurones dopaminergiques présentent un codage linéaire des probabilités (0,25 ; 0,5 ; 0,75 et 1) durant la présentation des stimuli conditionnels et durant la récompense alors que les NTs, bien qu'étant sensibles aux différents événements comportementaux, n'ont pas de variation significative de leur activité en fonction des différentes conditions de la tâche.

En comparant l'activité des NEMss du striatum avec les résultats produits à partir des modèles de renforcement par l'apprentissage, ces neurones montrent un codage très précis de la valeur de l'action ainsi que des adaptations de cette fonction suivant l'histoire récente (Samejima et col., 2005). Ces résultats sont renforcés par l'équipe de Hagai Bergman qui rapporte que les neurones dopaminergiques projetant sur les GB présentent également un codage de la valeur de l'action (Morris et col., 2006).

1.3.3 - Modèles computationnels de type acteur-critique

A partir du modèle classique (Houk et col., 1995) un grand nombre de modèles de l'architecture fonctionnelle des structures cérébrales impliquées dans les processus d'apprentissage décisionnels se sont succédés. Suivant l'évolution des découvertes anatomo-fonctionnelles précédemment citées, des modèles de plus en plus plausibles au niveau physiologique ont été proposés.

1.3.3.1 - Le premier modèle acteur-critique des GB

Houk, Adams et Barto (1995) proposent un modèle où le striatum dorsal englobe la totalité de l'architecture du modèle acteur-critique (**Figure 13**). Tout d'abord, la partie matricielle du putamen y joue le rôle d'acteur. Différents "canaux" maintenus ségrégués depuis le cortex jusqu'aux structures de sortie des GB gèrent chacun une action individuelle qui va être désinhibée dans le thalamus lors de l'exécution motrice. A chaque pas de temps, la sélection de l'action est effectuée selon le mode "winner-takes-all". Ces différents "canaux" s'inhibent mutuellement dans les GB afin que l'action la plus saillante soit sélectionnée.

D'autre part, les neurones striosomaux encodent l'information de prédiction de récompense à chaque pas de temps. Ce signal va exciter les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de la voie indirecte via le NST. Ainsi, la différence entre deux prédictions consécutives résultera du fait qu'une prédiction effectuée à l'instant t va entraîner une excitation des neurones dopaminergiques via la voie indirecte, puis va inhiber ces neurones via une projection directe du striatum de façon décalée dans le temps. Cette inhibition et l'excitation provoquée par la prédiction suivante à l'instant $t+1$ ayant lieu de manière simultanée, il en résulte une différence entre les deux prédictions consécutives. Cependant, cette opération n'a pas une grande précision temporelle car l'inhibition du système dopaminergique par le striatum est lente et prolongée, ce qui ne permet pas d'expliquer la courte dépression dopaminergique observée lors de l'omission de la récompense (Joel et col., 2002). D'autre part, la simplicité de l'acteur du modèle proposé par Houk et coll. (1995) ne s'accorde pas avec la complexité de l'architecture des GB (Joel et col., 2002). Egalement, le cortex transmet, en entrée du modèle, des stimuli bruts sans composante temporelle. L'un des enjeux majeurs pour les modèles qui ont succédé à ce dernier a donc été de résoudre le problème de la représentation du temps entre le stimulus conditionnel et la récompense prédite.

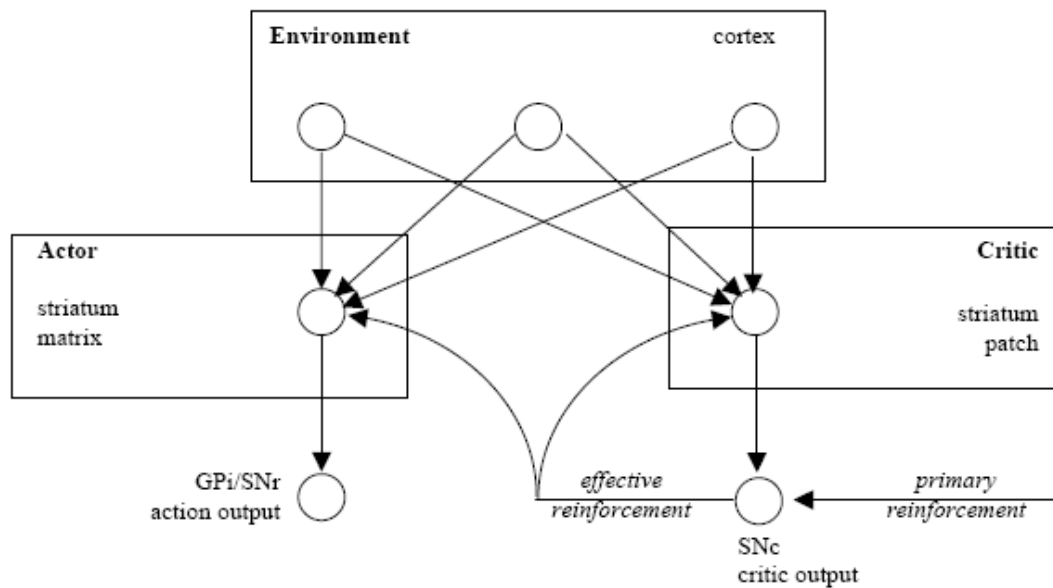


Figure 13 : Modèle acteur-critique de Houk et coll. (1995). En réponse au contexte, codé dans les entrées corticales, la matrice striatale génère des actions via le GPi et la SNr, tandis que les striosomes signalent la récompense à venir. A partir de ce signal prédicteur et des signaux de renforcement primaire, la SNc transmet à l'acteur un signal de renforcement effectif, qui va augmenter l'efficacité des synapses cortico-striatales actives. Ainsi l'acteur (la matrice striatale) apprend à générer des actions adaptées, tandis que le critique (les striosomes) apprend à prédire les récompenses, en fonction du contexte

1.3.3.2 - Autres modèles acteur-critique

Les problèmes de définition temporelle rencontrés dans le modèle de Houk et coll. ont été relativement corrigés par les modèles successifs en utilisant une représentation différentielle des entrées du réseau. Ainsi le modèle décrit par Montague et coll. (1996) introduit une composante temporelle au stimulus. Celle-ci permet à chaque instant de savoir combien de temps il s'est écoulé depuis la présentation du stimulus (Montague et col., 1996). Les modèles les plus récents utilisent ce principe computationnel, mais ils décrivent des implémentations neuronales différentes.

Suri et Schultz ont étendu le modèle acteur-critique présenté par Barto (1995), en fournissant un modèle neuronal de l'acteur et en modifiant l'algorithme de différence temporelle afin d'obtenir la dépression dopaminergique observée lors de l'omission de récompense. Le mécanisme temporel est implémenté en représentant chaque stimulus par un ensemble de neurones qui sont activés pour des durées différentes (au lieu d'avoir une seule inhibition prolongée dans le modèle de Barto). Le critique est modifié afin de garantir que seulement le poids des neurones qui codent la relation stimulus-récompense est adapté et que les poids des autres neurones restent inchangés. Ces modifications permettent à ce modèle d'obtenir des données comparables à l'activité des neurones dopaminergiques durant les récompenses et les omissions de ces dernières (Suri & Schultz, 1998, 1999). L'acteur dans ces modèles est compris dans une sous-population de neurones codant pour une action spécifique. L'apprentissage des paires stimulus-action est basé sur les signaux d'erreur de prédiction fournis par le critique. Un mécanisme de "winner-takes-all" est implémenté à travers des inhibitions latérales de neurones codant pour des actions spécifiques différentes à un moment donné. En utilisant ce modèle amélioré du critique, Suri et Schultz (1998, 1999) ont démontré qu'une simple sous-population actrice est suffisante pour effectuer des comportements complexes. Cependant, bien que les auteurs admettent une similitude entre l'architecture acteur-critique et la structure des GB, aucune tentative d'implémentation du critique dans l'architecture connue du réseau n'a été jusqu'alors réalisée.

Contreras-Vidal et Schultz ont fourni une architecture neuronale des GB (1999) qui permet d'obtenir des réponses similaires à celles rencontrées chez les neurones dopaminergiques lors de la présentation de stimuli motivants mais aussi aversifs, en incorporant des réseaux neuronaux adaptatifs originellement développés par Carpenter et Grossberg (1987). Ils suggèrent qu'il y a deux types d'erreurs de prédiction de récompense : (1) un signal représentant l'erreur dans le décours temporel de la prédiction de récompense,

qui doit être en relation avec le modèle de différence temporel, et (2) un signal codant pour l'erreur de type et de somme de prévision de récompense, qui doit être en relation avec le réseau adaptatif. Comme Suri et Schultz (1998 ; 1999), Contreras-Vidal et Schultz postulent que les neurones des striosomes génèrent des signaux temporels en réponse aux entrées sensorielles. Cependant, dans leur modèle, les striosomes sont activés successivement en suivant le début du stimulus et pour une période restreinte, contrairement aux activités soutenues de différentes durées imaginées par Suri et Schultz. Comme pour les modèles de Suri et Schultz, les règles d'apprentissage garantissent que les connexions synaptiques actives des neurones des striosomes sont renforcées durant la première récompense. Cependant, dans le modèle de Contreras-Vidal et Schultz, ce sont les synapses striato-nigrales plutôt que les cortico-striatales qui sont supposées être modifiées durant l'apprentissage. Egalement, contrairement aux modèles basés sur le schéma général du critique décrit par Barto (1995), dans ce modèle la source d'excitation des neurones dopaminergiques est supposée être différente de celle de l'inhibition. Ainsi, la réponse phasique dopaminergique à un stimulus conditionnel est attribuée à une excitation résultante du cortex préfrontal, et celle-ci est transmise aux neurones dopaminergiques via la matrice striatale et la SNr.

Dans un papier plus récent, Suri, Bargas et Arbib (2001) étendent encore le modèle d'acteur-critique en utilisant un modèle de différence temporelle étendue, un acteur basé sur les boucles cortico-sous-corticales, et des interactions complexes entre le critique et l'acteur (Suri et col., 2001). Comme pour leurs modèles développés précédemment, la matrice striatale est décomposée en sous-populations qui sont chacune en relation avec une action bien spécifique. Cependant, le mécanisme garantissant la sélection de seulement une action dépend de l'interaction entre les voies directes et indirectes connectant le striatum et les structures de sortie des GB, et de la règle "winner-takes-all" au niveau cortical. Dans ce modèle, la dopamine affecte l'action de l'acteur par trois types d'influences : l'adaptation à

long terme de la transmission cortico-striatale, les effets transitoires sur l'activité striatale, et la durée des états "hauts" et "bas" des neurones striataux. Le critique reçoit des informations sensorielles, des informations en relation avec la récompense, et des informations sur l'action sélectionnée à partir des niveaux thalamiques et corticaux de l'acteur. Ceci permettant donc au critique d'apprendre des associations stimulus-récompense et stimulus-action. Suri et coll. ont montré que ce modèle d'acteur-critique est capable d'apprentissage sensorimoteur, comme le précédent modèle employé par Suri et Schultz (1998 ; 1999). De plus, ce modèle est capable de planification, c'est-à-dire qu'il peut former de nouvelles chaînes associatives et sélectionner une action en relation avec le résultat prédit. La planification dépend du fait que l'entrée au niveau du critique inclut la prédiction de la récompense et les informations sur l'action souhaitée, et du fait que ces deux itérations sont calculées lors de chaque pas. Ensemble, ces caractéristiques permettent l'évaluation des actions souhaitées, basée sur la formation de nouvelles chaînes associatives entre une action, la sortie sensorielle de l'action et la récompense.

Ces mécanismes d'apprentissage constituent la base fonctionnelle de processus plus complexes impliqués dans la prise de décision. Ainsi, les notions d'estimation, d'anticipation, de sélection de l'action et d'implémentation ont tout d'abord été développées avec des conditionnements de type Pavlovien et instrumentaux, avant d'être intégrées dans les circuits décisionnels. En effet, pour faire un choix, l'agent doit également réaliser et adapter les associations stimulus-récompense et stimulus-action.

1.4 - OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les comportements de choix ont été étudiés traditionnellement dans plusieurs disciplines telles que la Psychologie, l'Economie et la Sociologie et ce depuis plusieurs

décennies. Toutes ces théories ont postulé la dépendance de nos choix sur une utilité commune ou valeur attribuée aux actions. Un grand nombre de données en neuroscience laisse entrevoir la manière dont le cerveau combine les informations sensorielles nécessaires à la sélection et l'exécution des réponses comportementales. Ces données suggèrent que les informations nécessaires à la création des valeurs des actions sont apportées au striatum par la dopamine en provenance de la substance noire (Hollerman & Schultz, 1998, Morris et col., 2006, Opris & Bruce, 2005, Samejima et col., 2005). Les travaux de Schultz figurent parmi les premiers à montrer que la SNc encode un signal d'erreur de prédiction de la récompense nécessaire à l'apprentissage de la valeur des actions. Des données anatomiques et fonctionnelles suggèrent que le striatum est le lieu idéal pour l'apprentissage des valeurs des actions. En effet, le Putamen reçoit une innervation dopaminergique très riche en provenance de la SNc et les synapses cortico-striatales montrent une plasticité dépendante de la dopamine (Reynolds et col., 2001). D'autres travaux plus récents ont confirmé la capacité du striatum à représenter les valeurs des actions par une interaction entre un paramètre moteur (la direction de présentation d'options) et cognitivo-limbiques (la probabilité de récompense associée à ces options, (Kawagoe et col., 1998, 2004).

Parmi ces travaux récents, Pasquereau et collaborateurs, ont montré que l'interaction entre paramètres moteurs et motivationnels était présente au niveau du striatum, avait un rôle fonctionnel et était propagée à la structure de sortie des GB. Pour cela, ils ont mené une étude électrophysiologique chez des singes libres de leurs mouvements durant une tâche motrice (centrée-excentrée) de choix libres, basée sur des probabilités de récompense. Ils ont enregistré des activités neuronales dans le striatum et le GPi des singes entraînés, durant la période préparatoire (moment présumé de la prise de décision) et durant le mouvement. L'activité des neurones des GB s'est révélée corrélée à la localisation spatiale de la cible choisie (Mitchell et col., 1987, Turner & Anderson, 1997). De manière intéressante, ils ont

trouvé qu'en plus de cette modulation spatiale, les neurones étaient aussi modulés par la probabilité de récompense de la cible choisie (Pasquereau et col., 2007). De manière particulière, la sélectivité spatiale du GPi augmente durant l'exécution du mouvement lui suggérant un rôle dans les processus de sélection de l'action. Ce travail remplit le vide latent entre l'évaluation de l'exécution d'une action et le contrôle d'un mouvement volontaire. Il fournit de plus un mécanisme computationnel par lequel la partie dorsale des ganglions de la base peut faire un choix entre plusieurs actions à effectuer. Cependant, il nous reste encore à déterminer comment le système apprend à effectuer cette sélection. Il a récemment été proposé que la plasticité basée sur la covariance prend naturellement naissance quand la plasticité est basée sur le produit de la récompense et de l'activité neuronale, pourvu qu'un seul des signaux ou les deux soient mesurés en fonction de leur valeur moyenne (Loewenstein & Seung, 2006). En accord avec cette hypothèse, c'est la corrélation entre les fluctuations de l'activité neuronale et la récompense délivrée au sujet qui sous-tend le comportement d'apprentissage. Puisque l'activité des neurones des ganglions de la base est corrélée à la récompense obtenue dans un essai (Glimcher et col., 2005, Morris et col., 2004, Pasquereau et col., 2007), il est très probable que ces mécanismes sous-tendent l'apprentissage décisionnel dans les GB. Ce mécanisme d'apprentissage est également en accord avec celui proposé par la méthode de différence temporelle, en apprentissage par renforcement, où la valeur de l'action est mise à jour par la récompense obtenue dans un essai.

Basé sur l'ensemble des précédents travaux cités, notre objectif est d'éclaircir la nature du comportement des primates dans une tâche d'apprentissage décisionnel, ainsi que le rôle des GB dans le comportement d'apprentissage. Les primates sont-ils capables d'apprendre à choisir la meilleure alternative de manière reproductible comme prédit par les théories économiques ? Si oui, l'acquisition des valeurs des actions nécessaires à guider

l'apprentissage s'effectue-t-elle au sein du Striatum ? Comment le GPi acquière-t-il sa sélectivité spatiale lors de l'exécution du mouvement ?

Afin d'aborder cette problématique, nous avons conditionné des singes à réaliser une tâche comportementale impliquant une prise de décision. Nous avons ensuite réalisé des enregistrements électrophysiologiques dans les principales structures d'entrée et de sortie des GB chez ces singes réalisant la tâche. Contrairement à la majorité des travaux précédents, nous nous sommes intéressés au système moteur somatique et ciblerons donc notre étude sur le putamen et le GPi.

MATERIEL ET METHODES

2 - MATERIEL ET METHODES

2.1 - SOIN DES ANIMAUX

Cette étude a été menée sur deux femelles singes rhésus (*Macaca mulatta*, pesant 5.6 et 4 kg). Toutes les expériences ont été réalisées durant le jour. Bien que la nourriture soit disponible *ad libitum*, les primates ont été maintenus sous restrictions hydriques afin d'accroître leur motivation durant la tâche d'apprentissage et les sessions d'enregistrement. Un vétérinaire spécialisé dans les soins et l'entretien des primates non humains a supervisé tous les aspects des soins animaux. Les procédures chirurgicales et expérimentales ont été réalisées en accord avec les directives du conseil du 24 Novembre 1986 (86/609/EEC) de la Communauté Européenne et de l'Institut National de la Santé *Guide du Soin et de l'Usage des Animaux de Laboratoire*.

2.2 - ENTRAINEMENT

Les singes ont été entraînés chaque jour (pendant 4-6 mois) afin qu'ils apprennent la tâche comportementale. Cette tâche a été automatisée en utilisant le logiciel Labview (National Instruments, Austin, TX). Ils ont appris à manipuler un manipulandum biaxial (x-y) afin de contrôler un curseur sur un écran vidéo de 50 cm de côté. Ils ont dû apprendre la probabilité d'obtenir une récompense (0.3 ml de jus de fruit) par essai-erreur, associée à 2 cibles présentées simultanément. A chaque nouvelle session, la nature ainsi que la probabilité d'obtenir une récompense associée à chacune des 2 cibles est nouvelle. Les 2 cibles

apparaissent de manière aléatoire dans une des 4 directions. Une fois qu'ils atteignent un taux de réussite moteur > 0.70 pour une série > 300 essais, une chambre d'enregistrement est implantée sur le crâne de chaque animal.

2.3 - CHIRURGIE

La procédure chirurgicale permettant d'attacher la chambre d'enregistrement a été décrite de manière extensive dans de précédentes publications (Bezard et col., 2001, Boraud et col., 2001). Une chambre d'enregistrement a été attachée par stéréotaxie sous une anesthésie générale [ketamine hydrochloride 10-15 mg/kg i.m. Panpharma, Fougères, France, et xylazine 1.5-2.5mg/kg i.m., sigma, St Louis, MO, USA] avec un angle de 45° par rapport au plan sagittal afin de faciliter le positionnement des microélectrodes, qui seront ensuite insérées parallèlement à l'axe central de la chambre. Cette chambre cylindrique est positionnée en utilisant les coordonnées ventriculographiques, réajustée quand nécessaire avec l'aide d'un atlas stéréotaxique et placée dans un trou au centre d'une plateforme métallique ancrée dans le crâne. Sur cette plateforme, le matériel de fixation de la tête utilisé durant les sessions expérimentales a ensuite été fixé.

2.4 - TACHE COMPORTEMENTALE

Nous avons réalisé plusieurs sessions expérimentales d'environ 300 essais, lors desquelles 2 cibles différentes choisies parmi une banque de donnée d'environ 200 cibles sont présentées dans 4 directions différentes de manière aléatoire. Cette tâche permettra d'analyser les processus de la prise de décision et d'apprentissage (la tâche et les méthodes d'analyses de données sont décrites dans Pasquereau et coll. (2007). Pour chaque essai réussi, si le singe

choisit la cible associée avec la plus haute probabilité de recevoir une récompense, son choix est défini comme optimal. Sinon, il peut encore recevoir sa récompense avec une probabilité égale à celle déterminée par la cible choisie.

2.5 - ENREGISTREMENTS

Nous avons réalisé des enregistrements avec des électrodes multiples dans le putamen dorsolatéral, et le GPi en utilisant un double guide avec un diamètre interne de 1.3 mm qui peut descendre 8 microélectrodes de tungstène ($0.5\text{M}\Omega$ à 1 kHz) entourée de verre, individuellement, dans deux aires sous-corticales différentes, selon les méthodes décrites préalablement (Meissner et col., 2005). Durant la session d'enregistrement, la tête des singes a été immobilisée. Au début de chaque session, les deux guides ont été descendus manuellement à une profondeur de 10 mm sous la dure-mère. Ensuite, les électrodes ont été individuellement descendues (Electrode Positioning System; Alpha Omega Engineering, Nazareth, Israel) jusqu'à la détection des signaux caractéristiques de l'activité électrique des différentes structures cibles. Chaque signal provenant des électrodes a été amplifiée avec un gain de 10^3 et filtré avec une bande passante de 300 Hz à 6 kHz (Multi-Channel Processor+ ; Alpha Omega Engineering). Quand le rapport signal-sur-bruit est approximativement >3 , l'activité électrique est analysée en ligne avec un algorithme de reconnaissance des potentiels d'action (Multi-Spike Detector; Alpha Omega Engineering) puis stockée par les moyens d'un convertisseur analogique/digital à 12 kHz (AlphaMap; Alpha Omega Engineering). Les événements comportementaux et les positions dans l'espace du manipulandum (x, y) sont fusionnés en ligne avec les fichiers enregistrés.

2.6 - ANALYSES

2.6.1 Généralités

Les analyses comportementales ont été réalisées avec des programmes élaborés au laboratoire sur Matlab (MathWorks, Natick, MA) et avec Neuroexplorer (Nex Technologies, Littleton, MA). La tâche comprend une combinaison possible de couples d'indices (nous avons des marqueurs électroniques pour les cibles P1 et P2, mais les singes n'ont aucun indice leur permettant de les différencier), avec quatre directions pour une cible et trois pour l'autre, cela faisant un total de 12 combinaisons.

Toutes les analyses neuronales ont été effectuées avec les logiciels NeuroExplorer (Plexton, USA) et Matlab (The MathWorks, USA).

2.6.2 Codage d'informations cognitives & motrices

La figure 3 représente les populations de neurones au sein du Putamen et du GPi encodant soit des paramètres moteurs (direction de présentation des cibles choisies), soit des paramètres motivationnelles (cible choisie) ou les deux paramètres à la fois durant les périodes décisionnelle et d'exécution du mouvement. La population de neurones du putamen considérée présente une fréquence de décharge supérieure à 0.5 Hz durant la période décisionnelle (n=113). Ce critère permet de se focaliser sur les propriétés d'encodage des neurones actifs durant la période décisionnelle. L'ensemble des neurones du GPi a été sélectionné (n=48). La normalité de distribution des fréquences de décharge (en PA/seconde) des neurones durant la période décisionnelle a tout d'abord été vérifiée visuellement pour chaque neurone (fonction normplot, Matlab, Mathworks). Cette première analyse de la distribution a ensuite été confirmée par un test statistique de normalité des distributions (lillitest, $p < 0.05$). La distribution de la fréquence de décharge ayant échoué au test de

normalité pour la majorité des neurones (>90%), des tests statistiques non-paramétriques ont été systématiquement appliqués (cibles, Mann Whitney U test, $p < 0.05$; directions, Kruskal Wallis, $p < 0.05$). L'augmentation du nombre de neurones encodant la direction au sein du GPi durant l'exécution du mouvement par rapport à la période décisionnelle a été mise en évidence par un χ^2 , $p < 0.01$. Plus précisément, le nombre de neurones du GPi encodant significativement la direction durant l'exécution du mouvement ($n=17/48$) a été comparé au nombre de neurones encodant ce même paramètre durant la période décisionnelle (3 /48) avec le test du χ^2 . L'évolution de l'encodage des autres paramètres (cibles, cibles et direction) a été analysée de la même manière.

2.6.3 Acquisition du codage des informations motrices

La figure 3 de la partie 3.2 représente les courbes d'accord directionnel des neurones de la population de neurones spatio-sélectifs du putamen (**Fig 17a et b**). Nous avons voulu minimiser le bruit créé par la variabilité de décharge entre les neurones. Nous avons donc normalisé l'activité associée à chaque direction par l'activité associée à la direction présentant la décharge moyenne la plus basse. De manière plus précise, nous avons identifié la direction présentant l'activité de décharge la plus basse. Cette activité a par la suite été soustraite à l'activité enregistrée pour chaque essai. Afin d'étudier l'évolution de la spatio-sélectivité des neurones au cours d'une session d'apprentissage, l'activité associée à la direction préférentielle de chaque neurone a été étudiée (**Fig. 17c**). Afin de minimiser le bruit créé par la variabilité de décharge entre les neurones, nous avons soustrait à l'activité de chaque neurone à chaque essai l'activité moyenne de décharge de la population de neurones pour le premier essai. Cette activité normalisée a ensuite été comparée à l'activité moyenne de décharge de la population de neurones pour le premier essai normalisée par elle-même soit $0 + 2 \times$ l'écart type (SD) de cette activité. Cette valeur ($2 \times SD$) permet de décider statistiquement d'une différence significative entre l'activité de décharge du neurone à l'essai

t et l'activité initiale de la population avec un seuil statistique $p=0.05$. Sur la base de cette comparaison, différents patrons d'évolution de l'activité de décharge ont été visuellement identifiés.

2.7 - HISTOLOGIE

Après la fin des enregistrements, les deux singes ont été anesthésiés par une overdose de pentobarbital de sodium et perfusés au niveau du ventricule gauche avec du paraformaldéhyde à 4%. Leur cerveau ont été équilibré dans 20 % de sucrose. Les sections congelés ont été coupées et marquées à l'iodure d'acétylcholine. A la fin de la dernière session d'enregistrement, nous avons injecté du bleu de pontamine dans le cerveau à l'emplacement des extrémités des électrodes d'enregistrement. Trois injections ont été réalisées à distances régulières lors de la remontée des guides. Ces injections ont permis de localiser et de reconstruire les trajectoires des électrodes. La localisation approximative de chaque neurone enregistré a été estimée en comparant la position effective de la pénétration dans la chambre, la position du neurone le long de la trajectoire de l'électrode d'enregistrement par rapport aux limites électrophysiologiquement identifiées et sa position par rapport aux points de marquage effectués.

2.8 - CONSIDERATIONS ETHIQUES

Une telle étude comportementale et électrophysiologique nécessite l'utilisation de singes. Un vétérinaire spécialisé dans les soins et l'entretien des primates non humains a supervisé tous les aspects des soins animaux. Tous les efforts ont été faits pour minimiser la souffrance animale. Les procédures chirurgicales et expérimentales ont été réalisées en accord

avec les directives du conseil du 24 Novembre 1986 (86/609/EEC) de la Communauté Européenne et de l'Institut National de la Santé *Guide du Soins et de l'Usage des Animaux de Laboratoire.*

RESULTATS EXPERIMENTAUX

3 - RESULTATS EXPERIMENTAUX

3.1 - COMMENT LES GB PARTICIPENT A LA PRISE DE DECISION : ENCODAGE DES PREFERENCES COMPORTEMENTALES

3.1.1 - Résumé

3.1.1.1 - Introduction

En accord avec les prédictions de la théorie rationnelle des comportements, les individus choisissent leurs actions de sorte à maximiser leur bien-être ou utilité. Cette théorie peut être testée dans une tâche décisionnelle présentant un choix entre deux alternatives : la « *two - armed bandit task* » dans laquelle un sujet choisit de manière répétitive entre deux alternatives associée à des probabilités de récompense différentes (Herrnstein, 1970, Thorndike, 1898, Tversky & Kahneman, 1981). Le comportement peut être quantifié par la construction d'une courbe d'apprentissage. Cette courbe représente les choix du sujet en fonction du temps, moyennés entre plusieurs sessions. Elles montrent généralement que les sujets, humains (Stanovich, 2003, Tversky & Edwards, 1966) ou animaux (Meyer, 1960, Morris et col., 2006, Wilson & Rollin, 1959), développent une préférence envers l'alternative délivrant le plus de récompense au bout de plusieurs dizaines d'essais, mais qu'ils échouent à choisir celle-ci de manière exclusive même après plusieurs centaines d'essais. L'hypothèse avancée afin d'expliquer ce comportement est que les sujets équilibrent leur choix entre exploration et exploitation (Ishii, 2002, Palminteri et col., 2009, Pessiglione et col., 2006, Samejima et col., 2005). Ils choisissent l'alternative délivrant le moins de récompense de telle sorte qu'ils puissent encore changer leur préférence au cas où l'environnement changerait. Au cours des

dernières décennies, les bases neuronales sous-tendant ce comportement d'apprentissage ont été l'objet d'une intense recherche. L'implication du putamen dans ces processus est pour nous d'un intérêt majeur. Le putamen est en effet selon notre hypothèse la structure clef dans l'apprentissage de la valeur des actions. Il a précédemment été montré qu'après l'apprentissage la fréquence de décharge d'environ 10 % des neurones du putamen est sensible aux valeurs des actions dirigées vers la cible choisie. (Lau & Glimcher, 2008, McClure et col., 2003, Nakamura & Hikosaka, 2006, Pasquereau et col., 2007, Samejima et col., 2005). Ces travaux suggèrent que le putamen joue un rôle important dans l'apprentissage et l'exécution de la tâche. Le but de ce papier est par conséquent de mettre à l'épreuve l'hypothèse de l'équilibre exploration-exploitation et d'étudier la contribution des autres 90% de neurones du putamen au comportement d'apprentissage.

3.1.1.2 - Résultats principaux

Nos résultats montrent que les primates sont capables d'apprendre à choisir la meilleure cible dans une tâche d'apprentissage décisionnel par renforcement (voir **Figure 1b** article, courbes grise épaisse). Cependant nous montrons que contrairement aux prédictions basées sur une hypothèse de rationalité, ils échouent à optimiser leur comportement car la stratégie guidant leur choix vers la fin de l'apprentissage varie en fonction des préférences subjectives qu'ils créent pour des paramètres pertinents ou non de l'environnement (voir **Figure 1c**, article). D'autre part les singes montrent dans certaines sessions un comportement d'exploration globale caractérisé par l'absence de préférence pour un quelconque paramètre de l'environnement (**Figure 1d-e**, noire exclusive, article). Ces comportements irrationnels expliquent pourquoi bien qu'ils apprennent à choisir la meilleure cible ils échouent à maximiser leur récompense. Finalement nous montrons

qu'une faible proportion de neurones du putamen actifs durant la période décisionnelle (15%) encode les valeurs des actions. Ces proportions confirment celles proposées dans la littérature. Cependant la contribution de ces neurones à l'activité de population du Putamen est faible (**Figure 2b**, article). Le putamen reflète de manière prédominante dès les premiers essais de la tâche, les performances finales et prédit la création des comportements rationnels ou irrationnels (**Figure 2c, d**, article).

3.1.2 - *Article 1:*

Putamen neurons predict learning behavior

Laquitaine S.¹, Loewenstein Y.², Boraud T.¹

(soumis)

Putamen neurons predict learning behavior

Laquitaine S.¹, Loewenstein Y.², Boraud T.¹

(1) University of Bordeaux, CNRS, UMR 5227, Bordeaux, France. (2) Dept. of Neurobiology, Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences Interdisciplinary Center for Neural Computation and Center for the Study of Rationality, Hebrew University of Jerusalem, Israel.

Keywords: *subjective preferences, rationality, exploration-exploitation trade-off, Basal Ganglia, electrophysiology, primate*

When instructed to choose between different alternatives that provide the same reward with a different probability, subjects, on average, learn to choose the more rewarding alternative more often. However, they do not choose it exclusively, which is justified as resulting from a balance between exploration and exploitation. Here we show that the major contributor to this failure to maximize is the formation of irrelevant preferences during some sessions. Moreover, we show that the ability to form correct preferences is associated with increased neural activity in the putamen.

According to rational choice theory, people and animals choose their actions so as to maximize their well-being or utility. This theory can be tested in a two-armed bandit reward schedule, in which a subject repeatedly chooses between two alternatives that provide a binary reward with a different probability (Herrnstein, 1970, Thorndike, 1898, Tversky & Kahneman, 1981). Behavior is quantified by computing the learning curve, the choices of the subject as a function of time, averaged over several sessions. These curves demonstrate that subjects, human (Stanovich, 2003, Tversky & Edwards, 1966) as well as animal (Meyer,

1960, Morris et col., 2006, Wilson & Rollin, 1959), develop a preference toward the more rewarding alternative within several tens of trials but fail to choose it exclusively, even after several hundred trials. The proposed rationale behind this failure is that subjects balance between exploration and exploitation (Ishii, 2002, Palminteri et col., 2009, Pessiglione et col., 2006, Samejima et col., 2005); they sometimes choose the less rewarding alternative so that they will be able to shift their preference should the reward schedule change. The neural basis underlying this learning behavior has been a subject of intense research in the last decade. Of particular interest to us is the involvement of the putamen, a major input nucleus of the basal ganglia. It has been previously shown that after learning, the firing rate of approximately 10% of putamen neurons is sensitive to the action values of the chosen targets (Lau & Glimcher, 2008, McClure et col., 2003, Nakamura & Hikosaka, 2006, Pasquereau et col., 2007, Samejima et col., 2005), suggesting that the putamen plays an important role in the learning and execution of the task. The goal of this paper is to challenge the exploration-exploitation trade-off hypothesis and to study the contribution of the other 90% of the putamen neurons to the learning behavior.

To that end, two rhesus monkeys were trained to make repeated choices in a custom version of the two-armed bandit task (Meyer, 1960, Morris et col., 2006, Wilson & Rollin, 1959), in which the locations of the targets were randomly assigned (**Fig. 1a**, see also **Supplementary Methods**). The learning curve, averaged over all sessions and both monkeys is presented in **Fig. 1b** (thick gray line). As described previously (Meyer, 1960, Morris et col., 2006, Stanovich, 2003, Tversky & Edwards, 1966, Wilson & Rollin, 1959), choice behavior is here characterized by an initial learning phase, followed by an almost plateau such that, on average, the monkeys chose the more rewarding alternative in 68% of the last 50 trials, significantly more than expected by chance (**Fig. 1b**, Mann-Whitney U test, $p=10^{-6}$). A more

Careful analysis revealed substantial heterogeneity in learning between sessions. To quantify this heterogeneity, we considered, for each session, the fraction of trials in which the more rewarding alternative was chosen in the last 50 trials of the experiment. We denote this fraction as the monkey's *preference* in that session. The distribution of monkeys' preferences, depicted in **Fig. 1c**, is wide, ranging from 10% to 100%. In 51% (31/61) of the sessions, the monkeys' preference was significantly greater than 50% (red in **Fig. 1c**; see **Supplementary Methods**), demonstrating that the monkey learned the task. In 55% (17/31) of those sessions, the more rewarding alternative was chosen almost exclusively (in more than 90% of the trials). In contrast, in 39% (24/61) of the sessions, the monkeys showed no target-related preferences (black). Surprisingly, in 10% (6/61) of the sessions the monkey showed a marked preference towards the less rewarding alternative (blue). All three types of behavior were observed in both animals (**Supplementary Fig. 2a**) and for all reward schedules (**Supplementary Fig. 2b**, see **Supplementary Methods** for the reward schedules). The three patterns are also evident when plotting the learning curves separately for the three behaviors (**Fig. 1b**, red, black and blue thin lines).

In the reward schedules used, the locations of the targets on the screen were random and the probability of reward was independent of location (**Supplementary Methods**). Yet surprisingly we found that in many sessions, monkeys developed a direction preference. To quantify this preference, we constructed a direction selectivity index (DSI) for each behavioral session (see equation 1 in the **Supplementary Methods**). We found that in 58% (14/24) of the no-learning sessions, in which there was no target-related learning, monkeys developed a preference towards one of the directions (**Fig. 1d**, hatched). A smaller percentage of direction selectivity, 13% (5/37) was observed in the sessions in which monkeys developed target-related preferences (maximization and minimization; **Fig. 1e**). The difference in the fraction of direction selective sessions between the learning and no-learning sessions can be

attributed to the independence of the direction of a target and its identity. If the monkey chooses one of the targets exclusively then as a result of independence of reward and location in the reward schedule, no direction preference is possible. Thus, the stronger the target preference, the weaker is the maximally possible DSI.

We then investigated the neural basis of this behavior. We recorded 192 neurons in the putamen of the two monkeys while performing the task (see **Supplementary Methods**). We found that, similarly to previous studies, 15% (17/113 neurons) of the neurons that were active during the decision period fired significantly more when one of the targets was chosen. This is demonstrated for one neuron in **Fig. 2a** where we plot the average firing rate in trials in which the more rewarding target (red) and the less rewarding target (black) was chosen. However, at the population level, the contribution of these neurons to the average activity was weak and we found no statistical difference between the population activity in trials in which the more rewarding alternative was chosen and trials in which the less rewarding alternative was chosen (**Fig. 2b**, $p=0.1$, Wilcoxon signed rank test). In contrast, we found that the population average activity was correlated with the level of learning: putamen neurons were significantly more active during sessions in which monkeys maximized (red in **Fig. 1b**), compared to the other two patterns of behavior ($p<0.05$, Mann-Whitney U test; **Fig. 2c**). Moreover, population averaged firing activity during the first 50 trials was significantly correlated to the primates performances during the last 50 trials of the sessions ($R=0.201$, $p<0.05$, **Fig. 2d**), showing that the activity in the putamen in the early trials predicts the ability of the animal to learn to maximize reward in the task.

Our results provide clear evidence that the formation of irrelevant preferences, rather than a trade-off between exploration and exploitation, is the major contributory factor to the failure of our monkeys to maximize, even after more than a hundred trials. Interestingly, the ability to learn the correct preference is associated with increased putamen activity, a structure that

previous results have suggested plays an important role in decision making by encoding action value (Lau & Glimcher, 2008, McClure et al., 2003, Nakamura & Hikosaka, 2006, Pasquereau et al., 2007, Samejima et al., 2005). Session-to-session variation in attention could explain the observed failure to learn optimal behavior. We hypothesize that the attentional deficit leads to decreased putamen activity at the start of the session which disrupts reward-based learning in cortico-basal ganglia circuits. Testing this hypothesis awaits further studies as does an explanation for the formation of direction preference in a proportion of trials.

REFERENCES:

1. Herrnstein, R.J. *J Exp Anal Behav* **13**, 243-266 (1970).
2. Thorndike, E. *Science* **7**, 818-824 (1898).
3. Tversky, A. & Kahneman, D. *Science* **211**, 453-458 (1981).
4. Tversky, A. & Edwards, W. *J Exp Psychol* **71**, 680-683 (1966).
5. Stanovich, R.F.W.K.E. *Memory and Cognition* **31** (2), 243-251 (2003).
6. Wilson, W.A., Jr. & Rollin, A.R. *J Exp Psychol* **58**, 174-180 (1959).
7. Meyer, D.R. *J. comp. physiol. Psychol* **53**, 173- 175. (1960).
8. Morris, G., Nevet, A., Arkadir, D., Vaadia, E. & Bergman, H. *Nat Neurosci* **9**, 1057-1063 (2006).
9. Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K. & Kimura, M. *Science* **310**, 1337-1340 (2005).
10. Palminteri, S., Boraud, T., Lafargue, G., Dubois, B. & Pessiglione, M. *J Neurosci* **29**, 13465-13472 (2009).
11. Ishii, S., Yoshida, W. & Yoshimoto *Neural Netw.* **15**, 665–687 (2002).
12. Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R.J. & Frith, C.D. *Nature* **442**, 1042-1045 (2006).

13. Nakamura, K. & Hikosaka, O. *J Neurosci* **26**, 5360-5369 (2006).
14. McClure, S.M., Daw, N.D. & Montague, P.R. *Trends Neurosci* **26**, 423-428 (2003).
15. Pasquereau, B. et al. *J Neurosci* **27**, 1176-1183 (2007).
16. Lau, B. & Glimcher, P.W. *Neuron* **58**, 451-463 (2008).
17. Bezdard, E. et al. *Neuroscience* **103**, 117-123 (2001).
18. Boraud, T., Bezdard, E., Bioulac, B. & Gross, C.E. *Brain* **124**, 546-557 (2001).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank D. Hansel, M. Guthrie, A. Garenne, A. Marchand for fruitful discussions and comments on earlier versions of this manuscript and Michel Goillandeau, Hugues Orignac and Thoai Nguyen, for technical assistance. This study was partly supported by the Franco-Israeli Neuroscience Lab administered by the CNRS, the HUJI, the University of Bordeaux and the University Paris VI- Descartes; a grant from the Ministry of Science, Culture & Sport, Israel, and the Ministry of Research, France and by the Programme Interdisciplinaire NeuroInformatique administered by the CNRS. S.L. was supported by a France-Parkinson foundation grant. Y.L. was supported by the Israel Science Foundation (grant No. 868/08).

COMPETING INTERESTS STATEMENT

The authors declare that they have no competing financial interests.

Supplementary information for: Putamen neurons predict learning behavior

Laquitaine S.¹, Loewenstein Y.², Boraud T.¹

(1) University of Bordeaux, CNRS, UMR 5227, Bordeaux, France. (2) Dept. of Neurobiology, Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences Interdisciplinary Center for Neural Computation and Center for the Study of Rationality, Hebrew University of Jerusalem, Israel.

SUPPLEMENTARY METHODS

Animal training and behavioral task

Data were obtained from two female macaque monkeys (*Macaca mulata*) weighing 2.5 and 4 kg. The task was monitored using Labview (National Instruments, Austin, TX). All experiments were performed during daylight hours. Although food was available *ad libitum*, the monkeys were kept under water restriction to increase their motivation during the learning task and recording sessions. A veterinarian skilled in the healthcare and maintenance of non-human primates supervised all aspects of animal care. Surgical and experimental procedures were performed in accordance with the Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) of the European Community and the National Institute of Health *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. The monkeys were given daily training to learn to perform a choice learning task. Once they had reached a motor success rate = 0.95 for a series of 200 trials (12 and 6 months training, respectively), a recording chamber was implanted on the skull of each animal. The surgical procedure for attaching the recording chamber has been extensively described in previous publications (Bezard et al., 2001, Boraud et al., 2001). Monkeys were trained to move a custom made manipulandum in a horizontal plane (26 X 26 cm) with their right hand. This manipulandum moved a cursor on a computer screen placed 50 cm in front of the animal's face. The monkeys initiated a trial by keeping the cursor inside a central green circle (**Supplementary Fig. 1**). Then, two different targets were

simultaneously displayed on the screen in two of the four possible locations and the monkeys were free to select any direction of movement. The targets pairs were chosen randomly for each session from a databank of 100 pictures and remained the same during the entire session. To induce a situation in which there was always a “better” choice, a single trial could not include two identical cues or two targets in the same location. Each target was associated with a reward probability (provided that it was a motor successful trial) that remained constant throughout the session. We used 3 different pairs of reward probabilities for the two targets: (0.9 vs.0.6), (0.75 vs. 0.25) and (0.67 vs. 0.33). The target type and the reward schedule varied from session to session. All other parameters (pre-stimulus duration, stimulus duration, hold duration, maximum response time and reward delay) were set in the decision task as described in **Supplementary Figure 1**.

Recording and data acquisition

A total of 61 behavioral sessions were recorded and analyzed in the behavioral part of our study. Among these sessions, 23 sessions (12 and 11 in the two monkeys respectively) were synchronized with single-unit electrophysiological recordings (**Supplementary Fig. 3**). We recorded single unit activity of 192 Putamen neurons (78 and 114 in the two monkeys respectively) which displayed a stable discharge rate and acceptable signal to noise ratio. Here we report on the neural responses in the decision period, defined as the first second after target presentation. The procedures for multi-unit electrophysiological recordings, neural population sorting, and data acquisition have been described in a previous publication (Pasquereau et al., 2007). In this report we present the pooled activity from all the neurons recorded in the putamen. We focus on the 113 neurons that displayed discharge rates higher than 0.5 spike/s during the decision period.

Data analyses

The analyses were performed with custom-made Matlab (MathWorks, Natick, MA) programs and NeuroExplorer (Nex Technologies, Littleton, MA). The data were expressed in the form of mean $\pm$ SEM.

Learning curves were constructed by averaging choices over sessions. To reduce noise, learning curves were smoothed with a Savitzky-Golay Matlab filter (**Fig. 1b**). The Savitzky-Golay filter used is a weighted vector obtained by fitting a polynomial of order=1 to each frame (window length =11) of noisy data, by least-squares minimization.

Session type was determined by the value of preference: sessions for which the preference was equal or larger than 0.7 were defined as maximizing sessions, those for which the preference was equal or smaller than 0.3 were defined as minimizing sessions and the rest were defined as no-learning. This threshold was set by assuming that preference is drawn from a Binomial distribution, composed of 50 Bernoulli trials with a probability 0.5, the probability that the preference will be in the no-learning zone is larger than 99%.

In order to study direction selectivity, we constructed a Direction Selectivity Index (DSI):

$$DSI = \frac{\max(Q_D) - \min(Q_D)}{\max(Q_D)} \quad (1)$$

where Q_D corresponds to the number of times that a particular direction D (0, 90, 180 or 270°) was chosen in the last 50 trials to the session. The higher the value of DSI, the stronger is the direction preference. The significance threshold, 0.68 was set such that the probability that a random selection of direction will result in direction preference smaller than 5%.

Neural activity was analyzed during the decision period (during the first second after cue onset). Trials were sorted according to the chosen alternative. Then average neural activity registered during those trials was compared between both conditions for every neuron with a Wilcoxon signed rank test. Significance was decided using a threshold of 5%. One

representative neuron appears in **Fig. 2a**, where we plot the perievent histogram of firing activity centered on the cue onset using 20 ms bins. To reduce the noise, the histogram was then smoothed with a Gaussian window $\sigma = 60$ ms. Averages presented in **Fig. 2b-d** are over neurons.

Figures

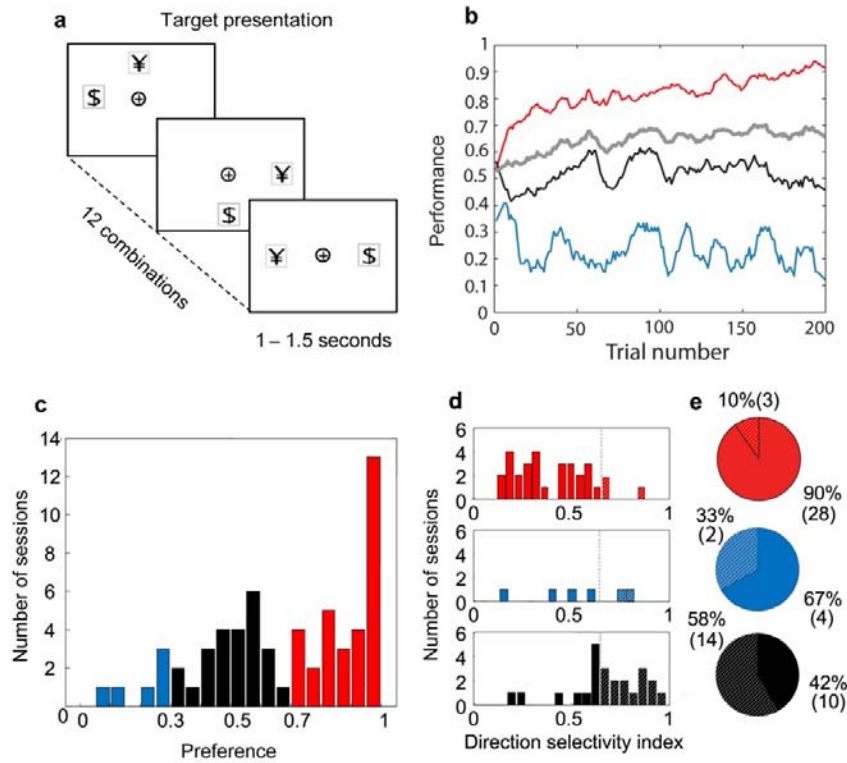


Figure 1. Learning behavior (a) The behavioral task. Each session was composed of repeated trials in which two different targets were randomly displayed at 4 possible locations. Three of these are depicted here. A reward of fixed probability was associated with choosing each of the targets. (b) Average learning curves in all sessions ($n=61$, gray), maximizing sessions ($n=31$, red), no-learning sessions ($n=24$, black) and minimizing sessions ($n=6$, blue). (c) Distribution of *preferences*, average choices in the last 50 trials of the session, for maximizing, no-learning and minimizing sessions. (d) Distribution of direction selectivity indices (DSIs) for the different sessions. Gray vertical dashed line marks direction preference threshold. (e) Pie-chart representing the ratio of sessions showing direction preference (hatched) for each behavioral profile. Colours in c-e are as in b.

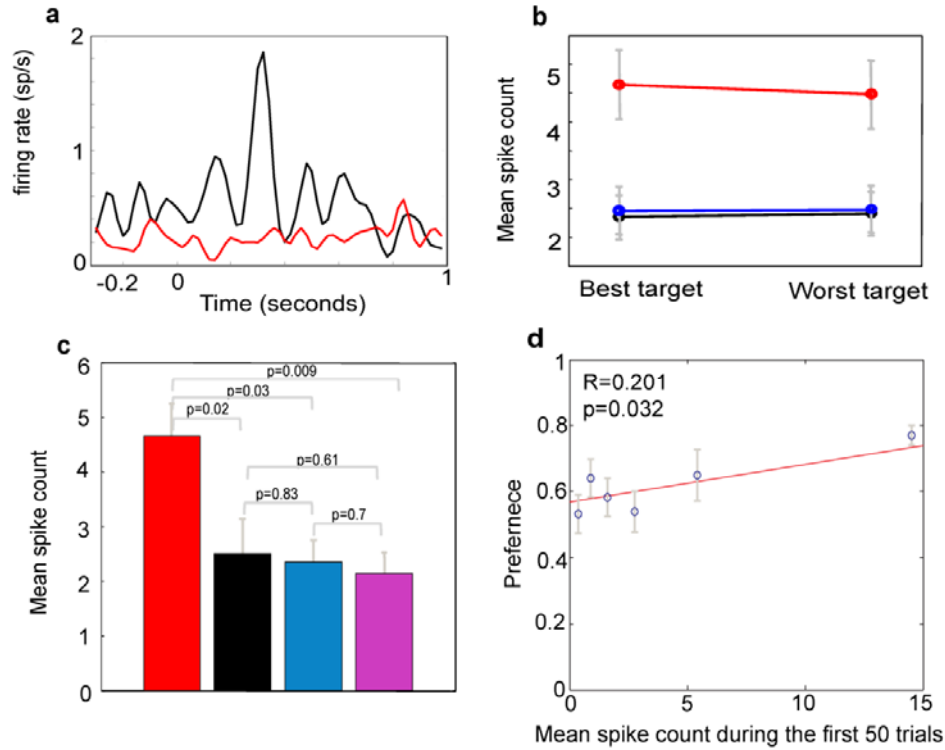
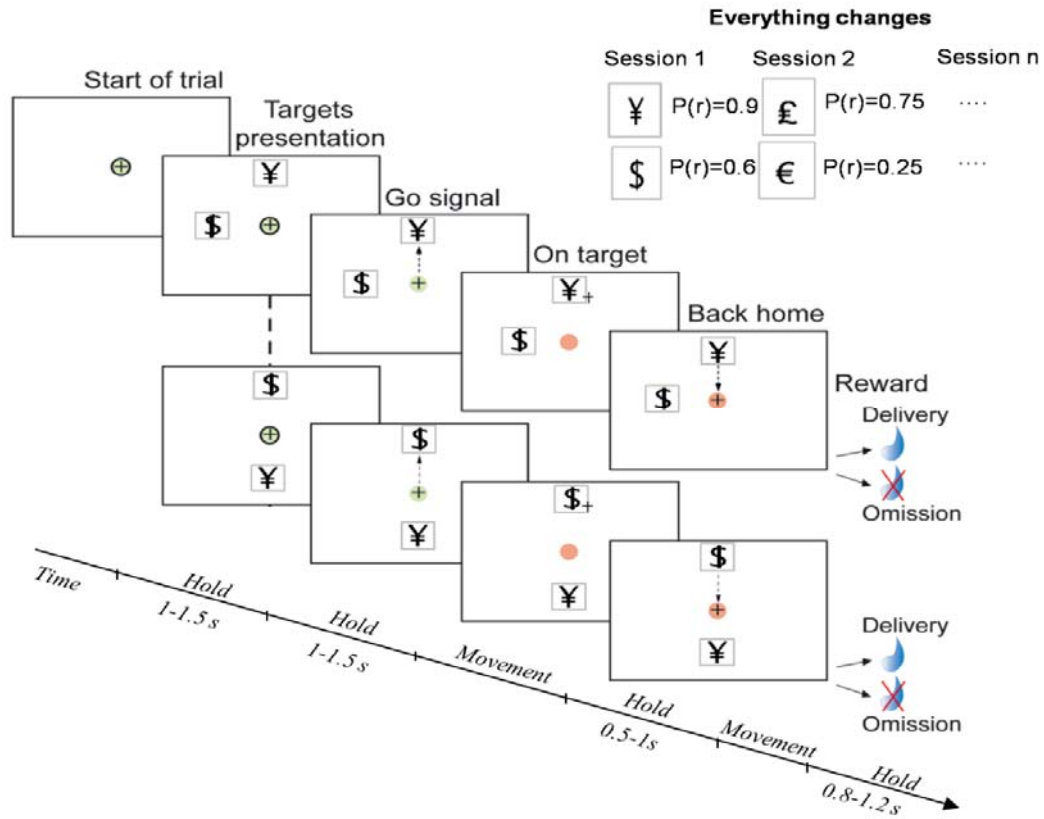
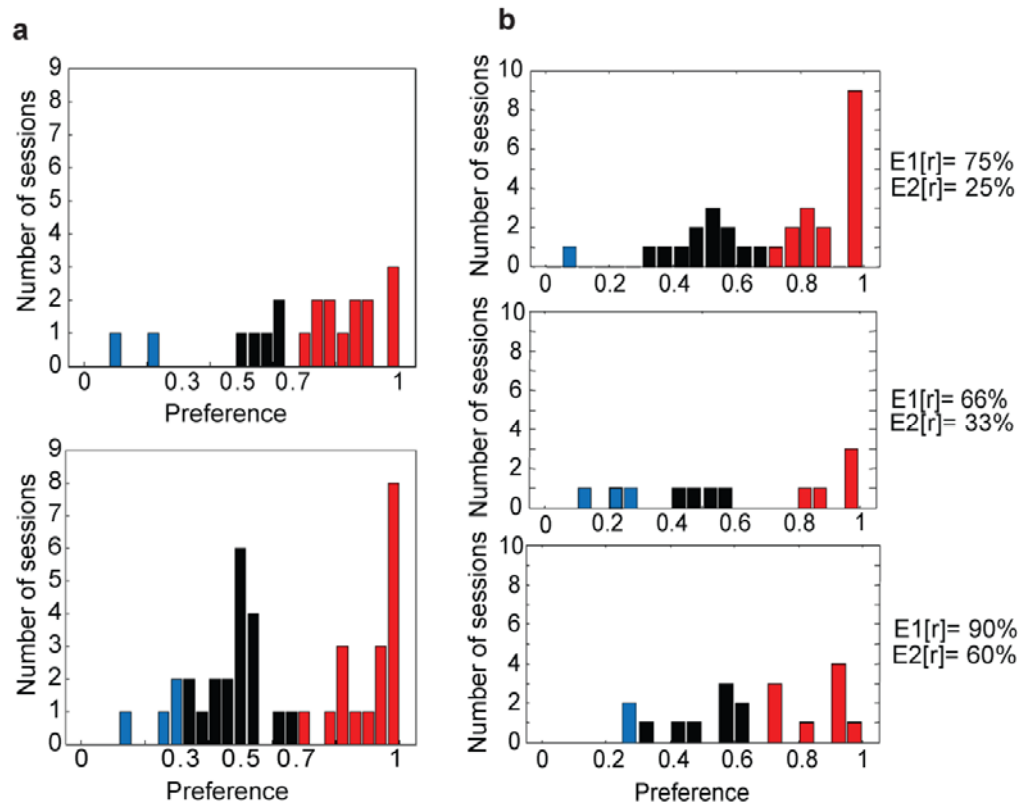


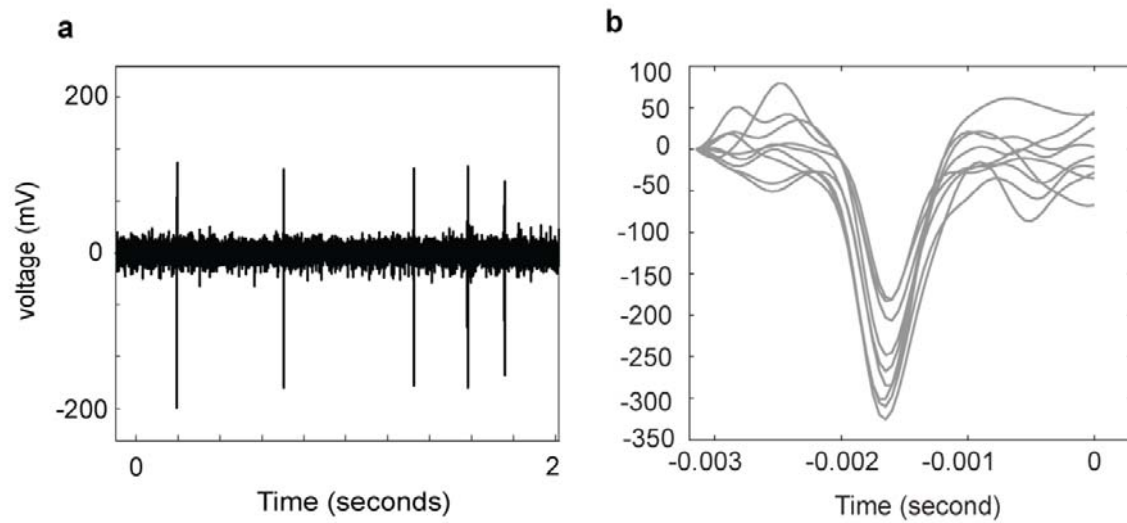
Figure 2. Neural activity (a) Perievent histogram for one neuron centered on the cue onset, separately for trials in which the more rewarding (red) and less rewarding (black) target was chosen. (b) Comparison between chosen target related firing activity for putamen population in maximization (Wilcoxon signed rank test, $p=0.097$), no-learning (Wilcoxon signed rank test, $p=0.86$), and minimization sessions (Wilcoxon signed rank test, $p=0.75$). (c) Population firing activity for each of the behavioral profiles (mean $\pm$ s.e.m; Mann-Whitney U test): maximization (red, 11 sessions, 51 neurons); minimization (blue; 3 sessions, 17 neurons); exclusive no target preference (black; 5 sessions, 24 neurons); exclusive direction preference (purple; 4 sessions, 21 neurons). (d) Average firing activity during decision period for the 50 first trials as a function of performance on the last 50 trials. Red line is a least square error linear fit.



Supplementary Figure 1: The behavioral task. In each trial, two targets were displayed simultaneously in two out of four randomly chosen possible positions on the screen. The monkey signaled its choice by moving the cursor to one of the targets and was rewarded by 300 μ l of fruit juice with a predefined fixed probability that depended on the choice. We used 3 different pairs of reward probabilities for the two targets: (0.9 vs. 0.6), (0.75 vs. 0.25) and (0.67 vs. 0.33). Top right shows example combinations of displayed targets during different sessions.



Supplementary Figure 2: Heterogeneity holds for both monkeys and all reward schedules
(a) Distribution of *preferences*, average choices in the last 50 trials of the session, for maximizing (red), no-learning (black), and minimizing (blue) sessions, for monkey F (top) and monkey N (lower). **(b)** Distribution of *preferences* for the 3 reward schedules : bottom (0.9 vs. 0.6), middle (0.67 vs. 0.33) and top (0.75 vs. 0.25), for maximizing (red), no-learning (black), and minimizing (blue) sessions.



Supplementary Figure 3: Extracellular recordings. **(a)** Filtered signal obtained from extracellular recording of a putamen neuron amplified with a gain of 10^3 (bandpass filter 300 Hz-6 KHz). **(b)** Superimposed spike shapes of a putamen neuron. The neurons were sorted online with a template-matching algorithm and stored by means of an analog to digital converter at 12 KHz.

3.1.1.3 - Résultats complémentaires

Nous avons utilisé la même approche que celle présentée dans la précédente publication pour analyser l'activité des neurones du GPi. Tout comme nous l'avons observé au sein du Putamen, 10% des neurones du GPi discriminent significativement entre les cibles (**Figure 14**). Cependant la contribution de ces neurones à l'activité de population du GPi reste faible. L'activité de décharge des neurones du GPi ne varie pas significativement en fonction des cibles choisies (**Figure 14b**, Wilcoxon signed rank test, $p>0.05$).

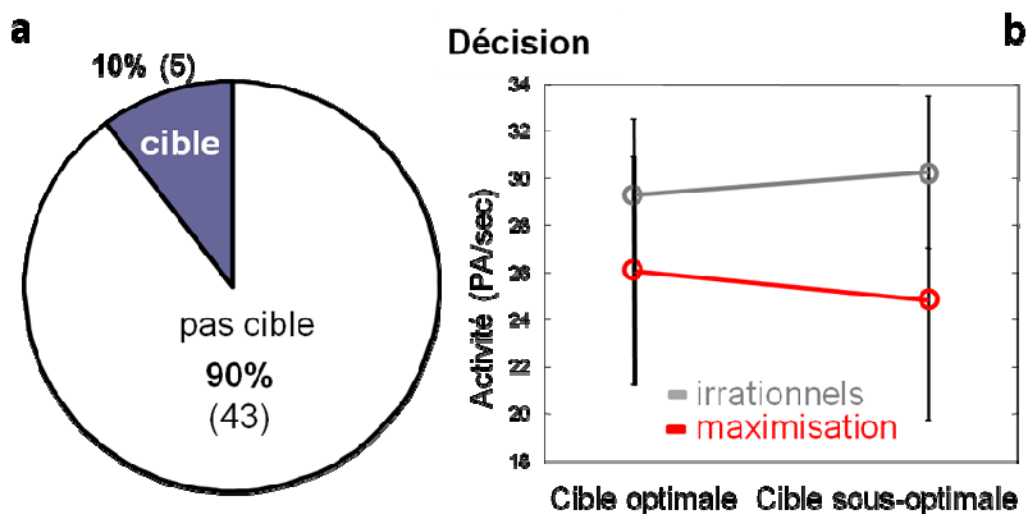


Figure 1. L'activité d'une sous-population de neurones du GPi discriminant entre les cibles (a) Graphique à secteur représentant la proportion de neurones du GPi discriminant entre les cibles (Mann Whitney U test, $p<0.05$) durant la période décisionnelle **(b)** Comparaison de l'activité de population associée aux cibles au sein du GPi durant les comportements de maximisation (Wilcoxon signed rank test, $p>0.05$) et de non apprentissage (Wilcoxon signed rank test, $p>0.05$).

D'autre part, contrairement au putamen, le GPi n'est pas plus actif durant l'apprentissage (**Figure 15**) et son activité ne prédit pas la préférence pour la cible optimale (**Figure 15b**).

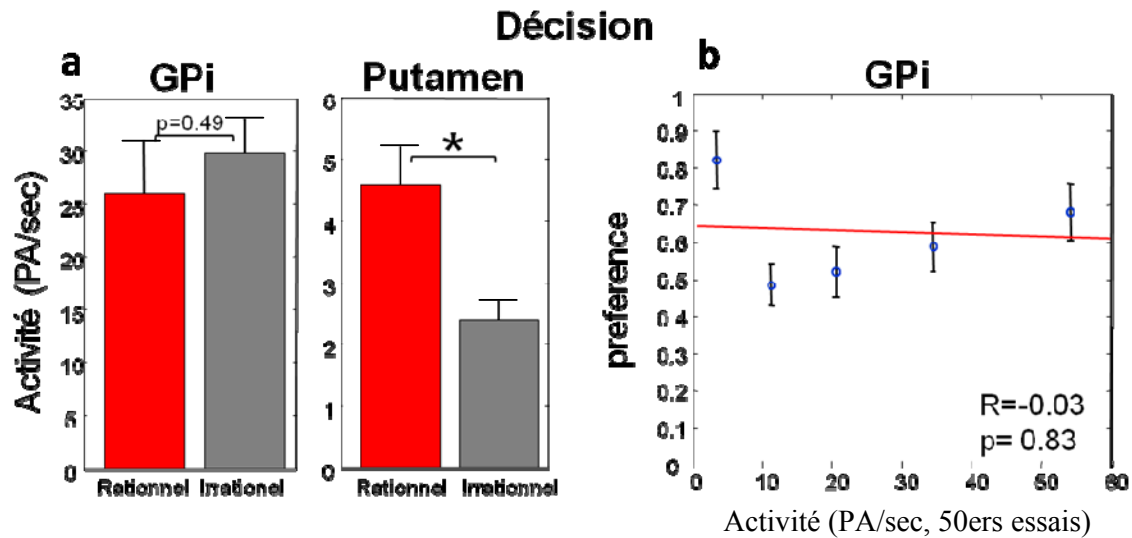


Figure 15. L'activité de population du GPi n'est pas corrélée à l'apprentissage (a) Activité de population du GPi (n=48) et du Putamen (n=113) durant les sessions de maximisation (rouge) et durant les sessions de non maximisation (gris, minimisation, préférence directionnelle et non apprentissage) (moyenne±s.e.m; Mann-Whitney U test). (b) Régression linéaire entre l'activité moyenne des neurones durant la période décisionnelle pour les 50 premiers essais en fonction de la préférence des singes. La ligne rouge représente l'interpolation linéaire des données.

3.2 COMMENT LES GB ACQUIERENT-ILS LES INFORMATIONS NECESSAIRES A LA SELECTION DE L’ACTION ?

3.2.1. Introduction

Les travaux de Pasquereau (2007) ont mis en évidence l’existence de différentes populations fonctionnelles encodant des paramètres motivationnelles et moteurs au sein du Putamen et du GPi. Il reste à déterminer comment ces paramètres sont acquis au sein du Putamen et du GPi. Nous avons dans un premier temps validé la reproductibilité des résultats précédemment obtenus par Pasquereau, puis nous avons étudié la mise en place de ces paramètres.

3.2.1. Résultats

En accord avec les résultats de Pasquereau (2007) nous avons mis en évidence l’existence de 3 différentes populations fonctionnelles encodant des informations cognitives mais aussi motrices au sein du putamen et du GPi au moment de la décision mais aussi du mouvement. Nous montrons également que la proportion des neurones du GPI encodant la direction augmente de manière drastique et ce significativement (**Figure 16**, χ^2 , $p < 0.01$) au moment de l’exécution du mouvement.

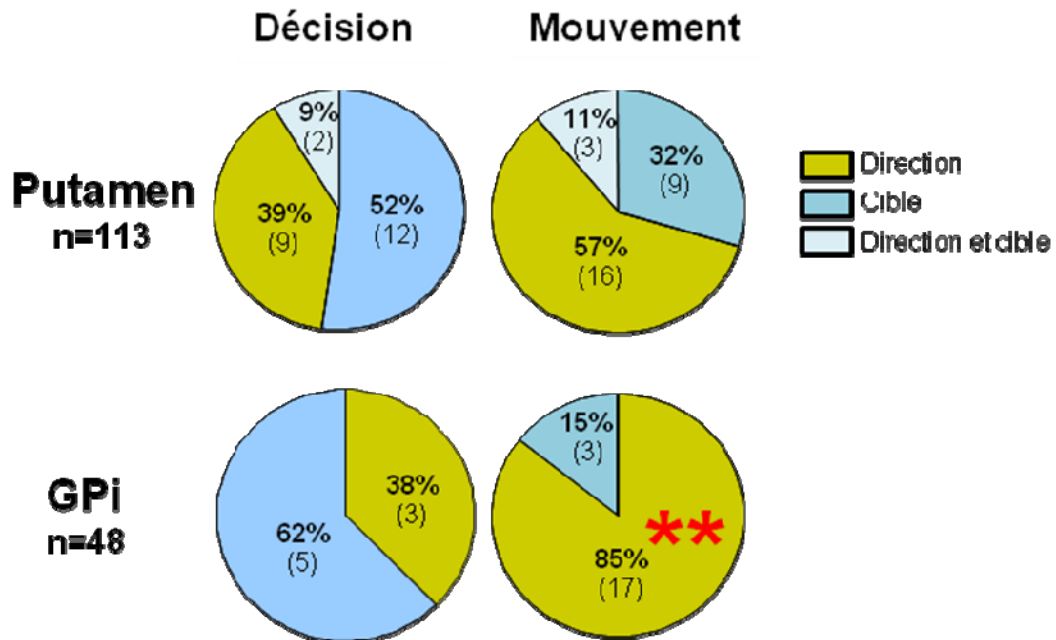


Figure 16. Le Putamen et le GPi encodent des informations cognitives et motrices. Graphique à secteur représentant la proportion de neurones encodant la direction de la cible choisie (kruskal wallis, $p < 0.05$), la cible choisie (Mann Whitney U test, $p < 0.05$), ou les deux paramètres (kruskal wallis pour la direction et Mann Whitney U test pour l'identité des cibles significatif, $p < 0.05$) durant la période décisionnelle et durant l'exécution du mouvement. Le nombre des neurones encodant chaque paramètre est représenté entre parenthèse. La proportion des neurones encodant chaque paramètre est représentée en pourcent sur les graphiques à secteur. ** indiquent que le ratio de neurones du GPi qui encodent la direction durant l'exécution du mouvement est significativement plus grand que durant la période préparatoire des neurones du putamen (χ^2 , $p < 0.01$).

Nous nous sommes par la suite focalisé sur l'étude de la dynamique d'acquisition des informations motrices au sein des GB.

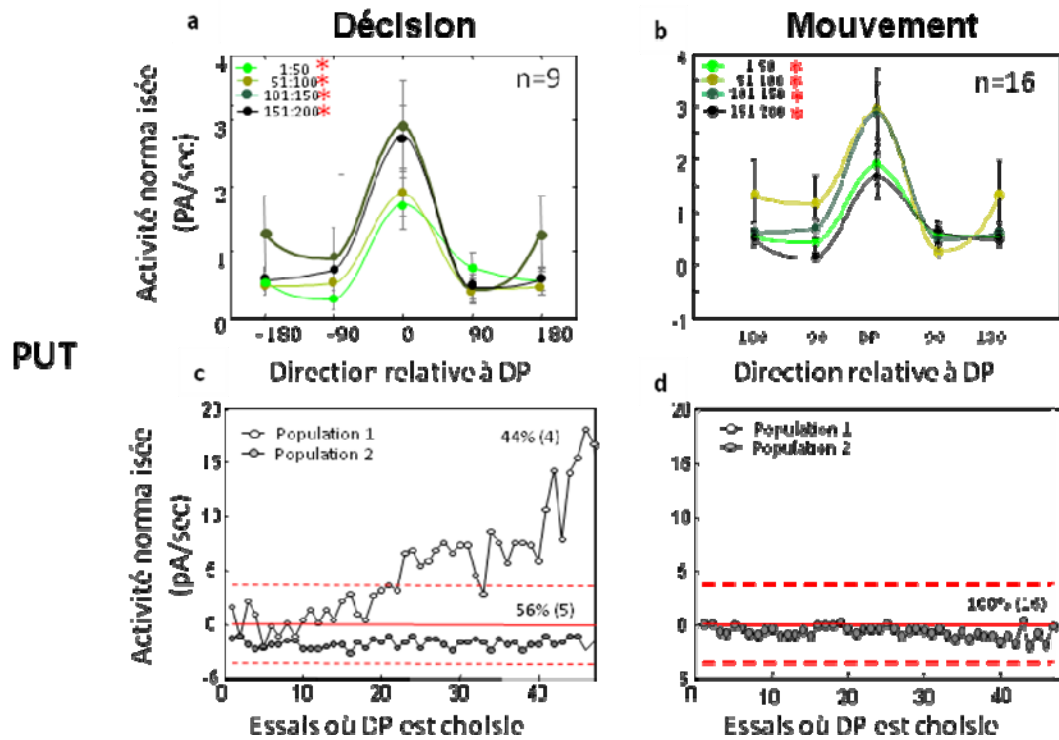


Figure 17: Acquisition de la sélectivité spatiale au sein du Putamen. Courbes d'accord directionnel des neurones de la population de neurones spatio-sélectifs du putamen (**a**) durant la période décisionnelle ($n=9$) et (**b**) l'exécution du mouvement ($n=16$). L'activité de décharge des neurones, en fonction de la direction de la cible choisie, normalisée par rapport à l'activité moyenne observée pour la direction présentant l'activité de décharge la plus basse est représentée. Cette activité est moyennée pour chaque direction sur des périodes de 50 essais successifs (couleurs du vert claire au vert foncé). Les directions sont représentées en degré. * représente un encodage significatif de la direction (kruskal wallis, $p<0.05$). (**c et d**) Evolution de l'activité de décharge normalisée associée à la direction préférentielle des neurones spatio-sélectifs ($n=9$) du putamen au fil de la session comportementale. L'activité est représentée au moment de la décision (**c**) et au moment du mouvement (**d**) pour des populations de neurones spatio-sélectifs regroupées en fonction de l'évolution de leur décharge (populations 1 et 2). Les différents patrons d'évolution de décharge ont été

déterminés de la manière suivante : l'activité associée à la direction préférentielle pour la population de neurones spatio-sélectifs ($n=9$) est moyennée (M) au premier essai où la direction préférentielle est choisie. L'écart-type (SD) associée à cette activité est également calculée. Les neurones pour lesquels l'activité sur les derniers essais est supérieure à $M+2XSD$ sont regroupés en une population (population 1, $n=4$, 44% des neurones spatio-sélectifs). Les autres neurones présentant une activité comprise entre $M+2XSD$ et $M-2XSD$ sont regroupés en une autre population (population 2, $n=5$, 56% des neurones spatio-sélectifs).

Nous montrons dans un premier temps que la population des neurones spatio-sélectifs du putamen encode des courbes directionnelles dès les 50 premiers essais (**Fig. 17a**) durant la période décisionnelle ($n=9$, krukall wallis, * représente $p<0.05$) et (**Fig. 17b**) durant l'exécution du mouvement ($n=16$, krukall wallis, * représente $p<0.05$). Ceci suggère que la sélectivité spatiale de ces neurones est une propriété pré-établie. Nous montrons également que l'activité de décharge associée à la direction préférentielle de ces neurones augmente au sein du Putamen au fil de l'apprentissage. Ce phénomène n'est observé que durant la période décisionnelle (**Fig. 17c**). Une autre population de neurones conserve une activité de décharge associée à la direction préférentielle stable au cours de l'apprentissage. Cette population est présente à la fois durant la période décisionnelle et d'exécution du mouvement (**Fig. 17c, d**).

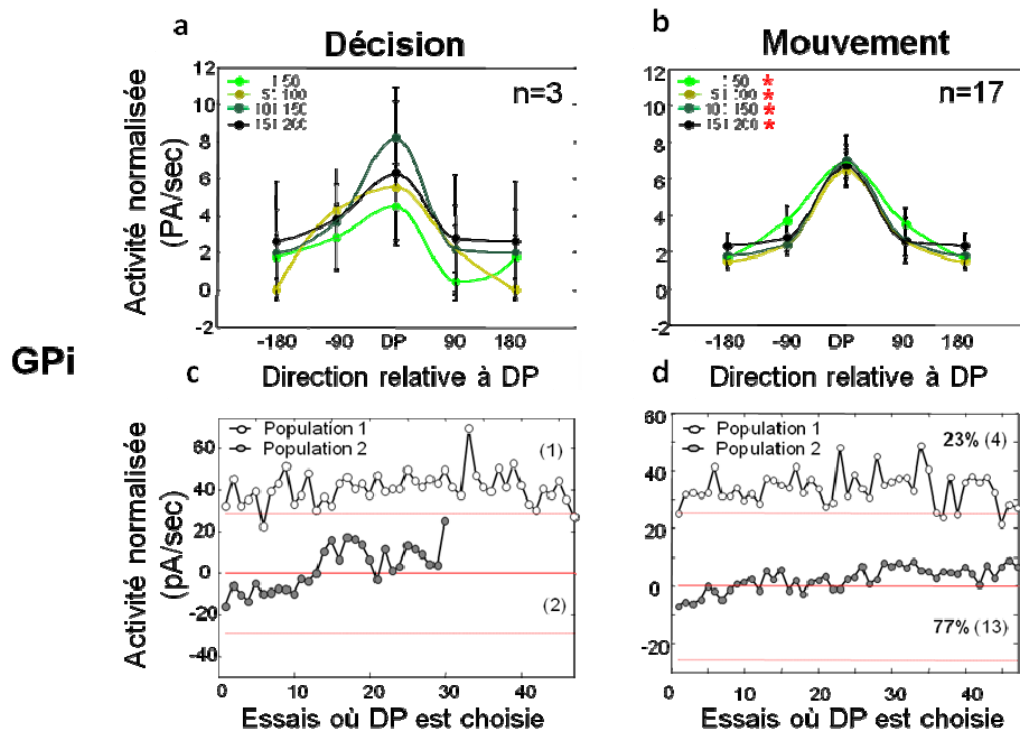


Figure 3: Acquisition de la sélectivité spatiale au sein du GPi. Courbes d'accord directionnel des neurones de la population de neurones spatio-sélectifs du GPi (**a**) durant la période décisionnelle (n=3) et (**b**) l'exécution du mouvement (n=17). * représente un encodage significatif de la direction (kruskal wallis, $p < 0.05$). (**c et d**) Evolution de l'activité de décharge associée à la direction préférentielle des neurones spatio-sélectifs au fil de la session comportementale (voir Méthodes).

Au sein du GPi les neurones spatio-sélectifs encodent des courbes directionnelles dès les 50 premiers essais (**Fig. 18a**) durant l'exécution du mouvement (n=3, kruskal wallis, * représente $p > 0.05$). Cet effet n'est pas observé durant la période décisionnelle (**Fig. 18b**) durant (n=17, kruskal wallis, * représente $p < 0.05$). La sélectivité spatiale de ces neurones serait une propriété pré-établie au moment de l'exécution du mouvement. Contrairement au putamen, les profils neuronaux mis en évidence au sein du GPi ne présentent pas d'augmentation de l'activité associée à la direction préférentielle. Les activités enregistrées

sont stables au cours de la session à la fois au moment de la décision et de l'exécution du mouvement (**Fig. 18c, d**).

Nos résultats confirment que le Putamen et le GPi encodent les informations motivationnelles et motrices nécessaires à la prise de décision. Nous avons en effet montré que dans un contexte impliquant un choix entre deux cibles de différentes valeurs présentées dans différentes directions, le Putamen et le GPi présentent des populations de neurones sensibles à la direction des cibles choisies (paramètre moteur) et à la valeur des cibles (paramètre motivationnel), au moment de la décision et au moment de l'exécution du mouvement. Notre objectif initial était d'étudier l'acquisition de ces paramètres moteurs et motivationnels au sein de ces deux structures au cours du comportement d'apprentissage décisionnel. Nous avons montré que l'encodage des paramètres moteurs par les populations de neurones spatio-sélectifs présentes au sein de ces deux structures était pré acquis. Nous montrons de plus que les neurones spatio-sélectifs du Putamen peuvent se diviser en deux sous populations. Alors que certains neurones présentent un encodage stable des paramètres moteurs, une sous-population de neurone accroît sa sensibilité pour la direction préférentielle au cours de l'apprentissage. Ceci suggère l'existence **de** phénomène de plasticité au sein du putamen associée à l'encodage des paramètres moteurs. Finalement, nous n'avons pas pu étudier comment les neurones sensibles à la valeur des cibles acquièrent cette faculté due à un faible échantillon.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

4 - DISCUSSION

Les données de cette étude montrent pour la première fois que le comportement des primates se caractérise à la fois par des préférences rationnelles et irrationnelles. Le comportement décrit ne peut être expliqué par les approches théoriques les plus utilisées actuellement. En effet le cadre actuel postule que les sujets échouent à maximiser leur renforcement car ils continuent à explorer les alternatives possibles. Ce cadre ne tient pas compte des préférences irrationnelles mises en évidence dans cette étude. De manière plus importante, nous avons montré que la propension à produire des comportements rationnels est mesurable au niveau de l'activité du putamen.

Cette étude avait pour but initial d'éclaircir le rôle des GB dans le comportement d'apprentissage. Elle s'est basée sur deux hypothèses principales : (1) Les primates sont capables d'apprendre à choisir la meilleure cible et ce de manière reproductible entre sessions. (2) La double sélectivité à la direction et à la valeur de l'action des neurones du putamen et du GPi serait acquise de manière dynamique au cours de l'apprentissage. Le GPi sélectionnerait l'action planifiée.

Les étapes envisagées dans le but de tester nos hypothèses se voulaient être les suivantes :

1. Enregistrer l'activité du Putamen et du GPi chez deux singes effectuant une tâche décisionnelle d'apprentissage par renforcement,
2. Etudier le comportement d'apprentissage,
4. Etudier la dynamique de modulation de l'activité du putamen et du GPi par les paramètres directionnels et motivationnels associés aux cibles,
5. Etudier l'acquisition de la sélectivité spatiale par le GPi lors de l'exécution du mouvement.

L'analyse du comportement a cependant révélé que les primates, bien que capables en moyenne d'apprendre à choisir la meilleur cible, échouent à maximiser leur récompense. Ils présentent des préférences comportementales très hétérogènes. Cette hétérogénéité a des conséquences cruciales sur le choix de l'approche nécessaire à l'étude des substrats neuronaux de l'apprentissage. En effet le comportement observé au cours des sessions de préférence optimale (maximisation, **Fig. 1c-e**, article) peut reposer sur un apprentissage conscient de la valeur des alternatives proposées. Cependant cette théorie ne peut expliquer les comportements irrationnels mis en évidence. L'approche choisie a donc naturellement consisté à isoler, caractériser et tenter d'expliquer les bases écologiques des comportements observées. Nous avons par la suite étudié leurs corrélats neuronaux.

4.1 - CHOIX ET LIMITES DE LA METHODE EXPERIMENTALE UTILISEE

Notre objectif initial était d'étudier la mise en place de l'encodage de la valeur de l'action au sein du putamen et du GPi (Pasquereau et col., 2007). Dans la tâche utilisée par Pasquereau, les cibles ont été apprises individuellement par conditionnement instrumental. Après apprentissage, elles ont été utilisées dans un contexte décisionnel. Ce protocole n'est pas adapté à l'étude de l'apprentissage en contexte décisionnel. Nous l'avons donc modifié afin d'obtenir une tâche au cours de laquelle deux singes vont devoir apprendre la valeur de deux alternatives présentées simultanément en les explorant. La phase de mise au point de la tâche a révélé que les primates étaient incapables d'apprendre lorsqu'une session comportementale mettait en jeu quatre cibles. Ils pouvaient cependant apprendre lorsque deux cibles étaient mises en jeu. Dans cette situation les singes se sont montrés capables d'apprendre très rapidement la valeur associée aux cibles. Ils choisissent exclusivement la meilleure cible dès le début des sessions suivantes. Ce processus d'automatisation interfère

avec le processus dynamique d'apprentissage que l'on souhaite observer. Nous avons donc du augmenter le nombre de cibles utilisées. L'emploi de plusieurs cibles (100 au total) assure une totale méconnaissance de la valeur des cibles en début de session. Afin d'apprendre leur valeur, les singes n'ont d'autres choix que d'explorer les cibles. Suivant la même logique, nous avons utilisé plusieurs paires de probabilités (16 au total).

Il est probable que la différence de comportements observée dans notre tâche et celle de Pasquereau provienne de la différence dans les protocoles d'apprentissage utilisés. En effet durant la phase d'apprentissage, Pasquereau n'utilise que quatre alternatives que les primates n'ont pas à explorer, mais qu'ils peuvent se contenter d'exploiter. La simplicité de son protocole favorise donc un apprentissage rapide de la valeur de chaque alternative, leur hiérarchisation et une automatisation des choix en contexte décisionnel. L'apprentissage dans notre tâche nécessite au contraire un environnement très riche mettant en jeu une importante quantité de cibles et de paires de probabilités. **L'émergence des comportements irrationnels dépendrait donc de la richesse de l'environnement et du degré d'entraînement des sujets.**

4.2 - REVISION DE L'HYPOTHESE DE RATIONALITE ET JUSTIFICATION DE L'APPROCHE EMPLOYEE

La capacité d'un individu à maximiser sa récompense en fin d'apprentissage est un débat important en Economie. Il ne fait encore l'objet d'aucun consensus. Nos résultats montrent que les primates violent les prédictions de la théorie de la rationalité. Un certain nombre d'études supportent cette hypothèse. Parmi ces dernières, certaines ont utilisé une approche basée sur l'analyse des performances agrégées d'hommes, de rats et de pigeons dans des expériences de choix répétés (Gaissmaier & Schooler, 2008, Kogler & Kühberger, 2007,

Morris et col., 2006, Unturbe & Corominas, 2007). Les tâches utilisées consistaient généralement pour les sujets à prédire si une lumière allait apparaître à gauche ou à droite sur un écran, si une carte allait être bleue ou jaune. Ces tâches impliquaient des situations de choix mutuellement exclusives. Les choix étaient récompensés ou non en fonction de leur probabilité de récompense. La conclusion générale de ces travaux est que les sujets échouent à maximiser leur récompense. En utilisant une approche différente, d'autres études ont apporté une nouvelle compréhension des comportements agrégés mis en évidence par les travaux cités plus hauts. Basées sur l'analyse des différences interindividuelles dans les comportements décisionnels, elles suggèrent que la non-rationalité du comportement s'explique par l'hétérogénéité des stratégies interindividuelles employées durant la tâche. Alors que certains sujets sont capables de produire une stratégie comportementale optimale, d'autres échouent à maximiser leur récompense dans les mêmes contextes (Newell, 2005, Newell & Shanks, 2003, Stanovich & West, 1998, Stanovich, 2003). Ces comportements peuvent être normalisés par les méthodes proposées par le paradigme de l'apprentissage par renforcement. Ce dernier propose une politique de choix calculée sur la base de la valeur (ou utilité) propre aux actions (Tversky & Kahneman, 1992). Le comportement reposerait sur un équilibre entre exploitation et exploration de cette valeur des alternatives. Suivant ce paradigme, les sujets qui choisissent exclusivement la meilleure alternative exploiteraient rationnellement la valeur des options. D'autres sujets échouent à exploiter cette valeur de manière rationnelle. Ils maintiennent alors un taux d'exploration qui dépend de paramètres de l'environnement tels que les paires de probabilités mises en jeu. Ces deux stratégies sont efficacement modélisées par les algorithmes d'apprentissage par renforcement (Ito & Doya, 2008, Pessiglione et col., 2006, Samejima et col., 2005, Sutton & Barto, 1998). Cependant, la validation de ce cadre théorique nécessite son applicabilité au niveau d'une session comportementale individuelle. Aucune des approches analytiques utilisées plus haut ne peut expliquer le comportement

généralisé au cours d'une session individuelle. **Nous avons donc proposé une nouvelle approche analytique consistant à étudier le comportement session par session.** Nous avons montré que les singes apprennent dans 46% des sessions (28/61) à ne créer une préférence que pour la cible optimale. Les modèles proposés par le paradigme d'apprentissage par renforcement peuvent expliquer ce comportement. Nous avons cependant montré que les singes échouent à maximiser dans les autres sessions car ils créent des préférences irrationnelles que ce cadre ne peut expliquer. Nos résultats constituent donc une avancée vers la compréhension des comportements d'apprentissage. Ils montrent qu'**un même sujet peut produire des comportements rationnels et irrationnels dans des contextes décisionnels identiques.**

4.2 - IMPLICATIONS DES GB DANS L'APPRENTISSAGE DECISIONNEL

Nous proposons que **le comportement décrit est une propriété émergente du fonctionnement dynamique de réseaux cérébraux distribués. La valeur de l'action émergerait de l'interaction entre les circuits composant ces réseaux au sein des GB. Cette interaction serait régulée par des processus attentionnels.**

En accord avec les résultats présentés dans la littérature nous avons montré qu'une minorité des neurones du striatum (15% des neurones actifs durant la période de décision) sont sensibles à l'identité de la cible choisie (Lau & Glimcher, 2008, Samejima et col., 2005). La même proportion de neurones sensibles à l'identité des cibles a été enregistrée au sein du GPi. En accord avec les hypothèses avancées par l'apprentissage par renforcement ce sont ces neurones qui acquièrent probablement la valeur de l'action. Ce codage serait acquis sous forme de pondérations émergeant au niveau des synapses cortico-striatales sous l'effet de la dopamine provenant de la SNc (Leblois et col., 2006) puis transmis au GPi. A la vue des

résultats obtenus par les équipes travaillant dans ce domaine, certaines régions cérébrales semblent essentielles pour intégrer les informations limbiques, cognitives et sensori-motrices nécessaires au maintien des performances décisionnelles : le COF (Montague & Berns, 2002, Padoa-Schioppa & Assad, 2006) le CPFdl (Watanabe et col., 2002, 2005), le IPL (Glimcher, 2002, Gold & Shadlen, 2002). Les résultats de ces travaux sont résumés dans le modèle proposé par Samejima et Doya (2007, Figure 14). Ce modèle s'inspire de l'anatomie des boucles cortex-GB mise en évidence par l'expérimentation (Parent & Hazrati, 1995).

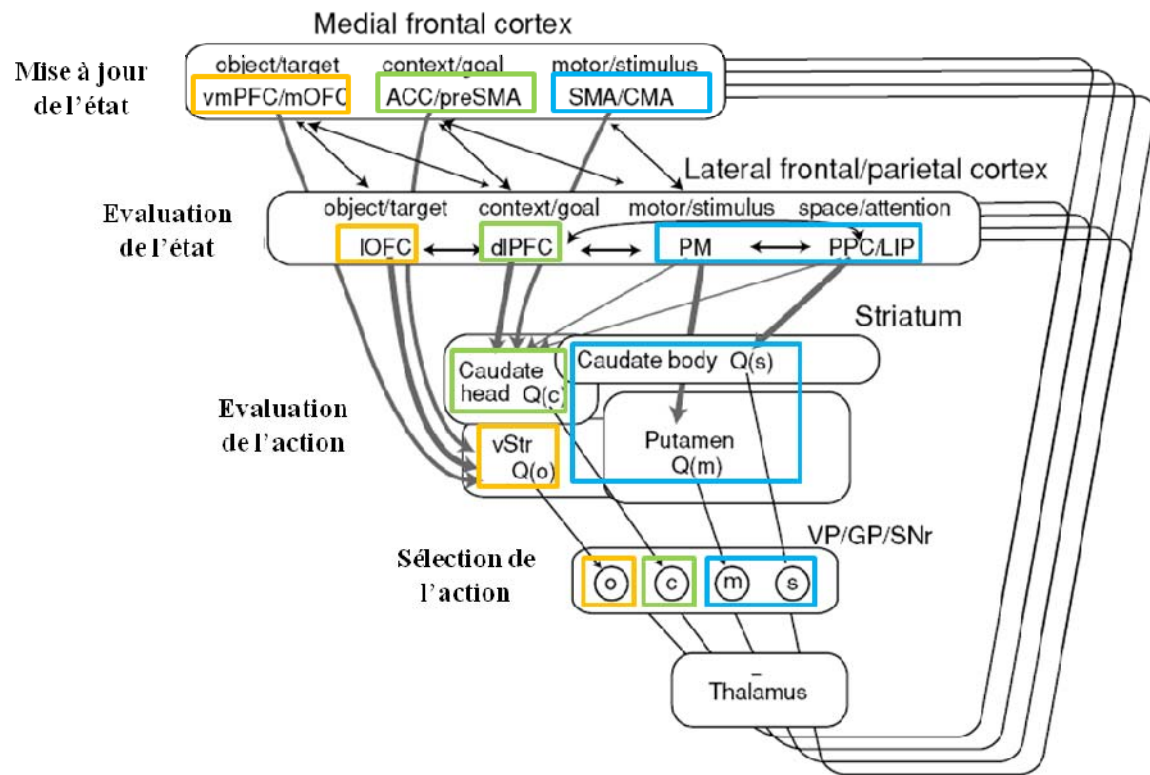


Figure 14: Schéma d'organisation des boucles cortex-GB (d'après Samejima & Doya, 2007). OFC = Cortex Orbitofrontal. IOFC=Cortex Orbitofrontal latéral; mOFC= Cortex Orbitofrontal médian; ACC = Cortex Cingulaire antérieur; preSMA = pré Aire Motrice Supplémentaire; SMA = Aire Motrice Supplémentaire; CMA = Aire Motrice Cingulaire; dlPFC = Cortex Préfrontal dorsolatéral; vmPFC = Cortex Préfrontal ventromédian; PM = Cortex Prémoteur; PPC = Cortex Pariétal postérieur; LIP = Aire Intrapariétal latéral; vStr = Striatum ventral; Q() indique la fonction de valeur de l'action associée à la cible (o), au contexte (c), à l'espace (s), et au paramètre moteur (m). Les structures appartenant aux trois différents circuits impliquées dans l'apprentissage décisionnel par renforcement sont encadrées en couleur. Emotionnel (orange), motivationnel/contextuel (vert), sensori-moteur (bleu).

Il propose trois circuits cortex-GB parallèles intégrant respectivement le COF, le CPFdl et le IPL. De l'interaction de ces circuits au sein des GB émergerait la valeur des actions au fil de l'apprentissage. La sous-population neuronale mise en évidence par nos travaux pourrait intégrer les informations cognitives et sensori-motrices (Kawagoe et col., 2004, Pasquereau et col., 2007, Samejima & Doya, 2007). La contribution de ces neurones à l'activité de population du putamen reste cependant faible (**Fig. 2b**, article). D'autre part, l'activité de ces neurones n'explique pas les préférences comportementales observées. Nous avons donc étudié le rôle de l'activité de population du putamen dans les comportements de préférence. De manière intéressante, nous avons montré que cette activité de population prédisait la propension des singes à produire un comportement rationnel. La fluctuation de l'activité du putamen de sessions en sessions reflète probablement des processus attentionnels. Ce phénomène expliquerait pourquoi les singes échouent parfois à apprendre. Ils formeraient des préférences non-optimales lorsque le putamen est faiblement engagé durant la période décisionnelle précédant l'exécution motrice. Cette hypothèse reste à tester. Des travaux récents supportent cependant nos résultats expérimentaux. O'Doherty et collaborateurs ont enregistré l'activité du striatum en IRMf chez des sujets effectuant une tâche décisionnelle. Ils montrent différents niveaux moyens d'activation sur l'ensemble du striatum entre les sujets capables d'apprendre la tâche et les sujets qui en sont incapables (Schonberg et col., 2007). De manière encore plus intéressante, nos travaux révèlent que l'activité du putamen prédit de manière linéaire les performances finales des singes (50 derniers essais) dès les premiers essais (50 premiers) de la tâche.

Nous avons donc montré qu'**une des caractéristiques majeures des GB est l'absence d'uniformité dans le traitement de l'information au sein du putamen. Deux informations pertinentes peuvent être encodées et se superposer à deux échelles différentes : l'échelle cellulaire et l'échelle de populations neuronales. La valeur de l'action émergerait au sein**

d'une population de neurones du putamen. La propriété de codage de ce paramètre émergerait du fonctionnement de l'ensemble des boucles cortex-GB. A ce codage se superposerait l'effet de processus attentionnels.

4.3 - PROPOSITION D'UN NOUVEAU MODELE D'ORGANISATION FONCTIONNELLE

Les plus anciennes théories de la décision (Pascal) suggèrent que les choix sont uniquement effectués en comparant les valeurs attendues associées à chaque possibilité d'action (Glimcher et col., 2005). Bien que ce modèle semble expliquer les prises de décision rationnelles dans un grand nombre de situations, les mathématiciens et les économistes ont élargi cette théorie en se basant sur les résultats de la Psychologie expérimentale montrant que les humains peuvent présenter une aversion au risque (Allais, 1953) ou à l'ambiguïté (Ellsberg, 1961). Comme nous l'avons décrit dans l'introduction (§ 1.1.2), les prises de décision sont sensibles à la magnitude des gains, aux probabilités de les obtenir, mais également à d'autres paramètres plus émotionnels. Parmi les paramètres émotionnels figurent entre autres l'aversion au risque et à l'ambiguïté, ou l'histoire de chaque individu, tels que mis en évidence par la Psychologie expérimentale. Un autre paramètre jouant un rôle crucial est probablement l'état attentionnel des sujets. Les économistes ont progressivement intégré certains de ces facteurs tels que le risque dans leurs modèles de l'utilité afin d'augmenter son efficacité à expliquer les déviations du comportement par rapport aux prédictions de la théorie de la rationalité. La prise de décision n'est pas uniquement la conséquence d'une évaluation numérique des choix possibles (évaluation contextuelle/motivationnelle), mais elle intègre également des informations internes, la valeur émotionnelle (Bechara, 2000, Cella et col., 2007, Lockenhoff & Carstensen, 2007). Nous postulons que les comportements de préférence

dépendent de la régulation par l'état attentionnel des processus d'intégration de paramètres émotionnels, motivationnels et sensori-moteurs. Nous proposons un modèle intégrant les processus attentionnels (**Figure 15**). Dans ce modèle, la valeur motivationnelle synthétiserait les informations environnementales nécessaires au choix (quantité de récompense, probabilité de l'obtenir), alors que la valeur émotionnelle serait sensible à l'état interne de l'individu (ancrage lié à son histoire, peur, anxiété, frustration, etc.). La valeur de l'action serait ainsi établie en fonction de trois paramètres : la valeur émotionnelle (#1), la valeur motivationnelle (#2) et les informations sensori-motrices (#3). Le poids respectif de ces paramètres sur la décision est régulé par les processus attentionnels. Après intégration de ces différentes données, la valeur de l'action serait déterminée afin de sélectionner le programme moteur souhaité.

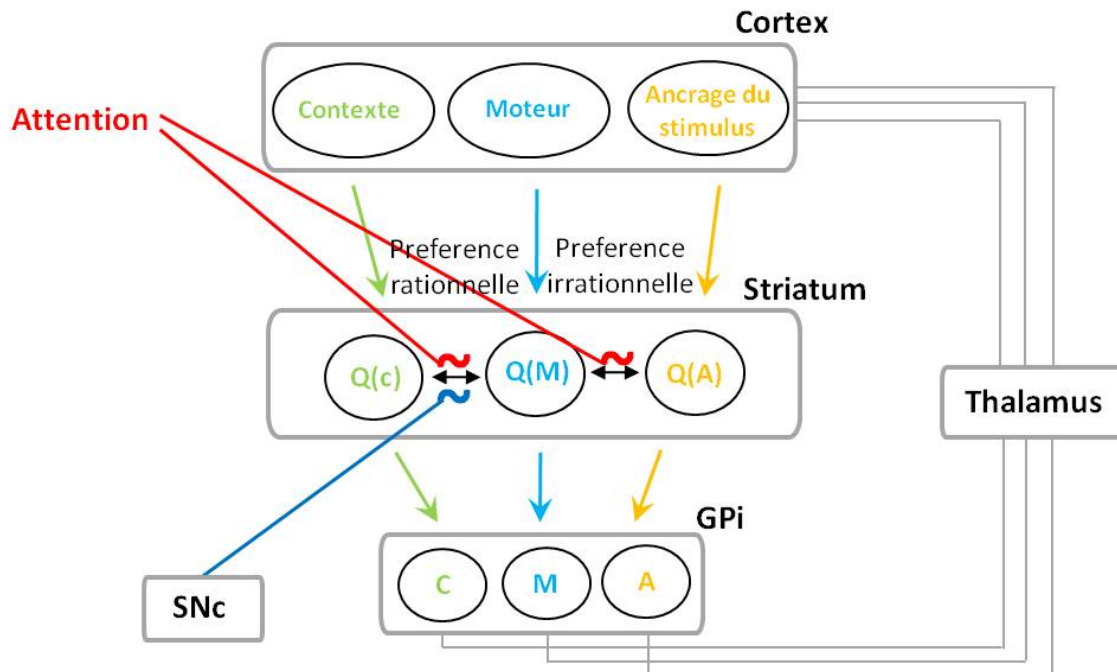


Figure 15: Proposition d'un modèle simplifié des boucles du réseau cortex-GB. $Q()$ indique la fonction de valeur de l'action pour une émotion (E) associée à un stimulus, au contexte (C) et au paramètre moteur (M). Les trois différents circuits impliqués dans l'apprentissage décisionnel par renforcement sont encadrés en couleur. Emotionnel (orange), motivationnel/contextuel (vert), sensori-moteur (bleu); régulation par les processus attentionnels (rouge) et par les afférences dopaminergiques (bleu foncé); SNc (substance noire compacte).

La préférence pour un paramètre non pertinent de l'environnement apparaîtrait très tôt lorsque les sujets sont dans un état d'attention relativement bas. Cet état d'attention entraînerait un équilibre en faveur des circuits émotionnels plus rapides que les circuits motivationnels. En effet, l'intégration de la valeur motivationnelle nécessite la construction d'associations complexes entre les paramètres de l'environnement. L'intégration de la valeur émotionnelle se base quant à elle sur des schémas ou des représentations internes préalablement construites et liées à des ancrages émotionnels. Un état d'attention plus élevé faciliterait les processus permettant l'intégration de la valeur motivationnelle. L'apprentissage serait alors facilité. La

validité de ce modèle reste cependant difficile à tester. Le premier problème est que la frontière entre les systèmes émotionnels (représentation interne) et motivationnels (représentation contextuelle) est mince, et donc très difficilement observable expérimentalement. D'autre part, l'attention est un processus dont la définition reste sujette à débat. De plus ce processus reste difficilement tractable par l'expérimentation. Notre modèle réunit les théories en Psychologie et en Economie et supporte l'hypothèse d'une rationalité limitée des individus. Il est cohérent avec les observations selon lesquels les individus peuvent présenter des biais émotionnels (ancrages) envers certains paramètres de l'environnement (Schkade & Kahneman, 1998, Tversky & Kahneman, 1974). Il supporte également l'apparition de comportements rationnels basés sur la prise en compte des paramètres pertinents de l'environnement.

4.4 - PERSPECTIVES

Nos travaux ont donc permis d'apporter de nouvelles données sur l'implication fonctionnelle du réseau des GB dans les comportements motivés et dans les mécanismes décisionnels. Cependant, différentes questions essentielles concernant cette problématique n'ont pas encore pu trouver de réponse et plusieurs résultats obtenus ont soulevé de nouvelles interrogations.

(1) Nous n'avons pas pu apporter de réponse quant à l'origine cérébrale des processus d'évaluation de l'action. Le schéma proposé **Figure 14** suggère que la valeur de l'action est acquise au sein du putamen. Cependant une autre possibilité est qu'elle soit apprise au sein du cortex puis transmise aux GB qui sélectionneraient l'action. Cette hypothèse est supportée par un certain nombre de résultats expérimentaux. D'autres structures pertinentes pourraient être les champs oculaires du préfrontal (Amador et col., 2000, Roesch & Olson, 2003, Stuphorn et

col., 2000), le CPFdl (Leon & Shadlen, 1999, Watanabe, 1996), l'aire intra-pariétale latérale (Platt & Glimcher, 1999). Ces structures présentent en effet une sélectivité à des paramètres moteurs mais également à des paramètres motivationnels. En accord avec le schéma proposé **Figure 14**, ces régions des cortex frontaux et pariétaux sont également en étroite interaction. Les processus d'intégration des paramètres émotionnels, motivationnels et moteurs nécessaires à l'attribution d'une valeur aux actions pourraient donc s'effectuer au niveau cortical.

(2) Un grand nombre d'études a souligné l'importance du système dopaminergique dans l'émergence des comportements orientés vers un but (Kakade & Dayan, 2002, Romo & Schultz, 1990, Samejima et col., 2005, Sato & Hikosaka, 2002, Schultz, 2001). Afin d'éclaircir ce mécanisme, il semble nécessaire d'identifier les sous-populations neuronales codant différemment la valeur motivationnelle. En effet, les neurones en relation avec la voie directe ou la voie indirecte des GB doivent avoir une sensibilité différente au codage d'informations transmises par les neurones dopaminergiques. Ces sous-populations neuronales auraient alors des implications différentes dans les mécanismes décisionnels. Des injections locales d'antagonistes dopaminergiques pourraient permettre de les révéler.

(3) L'identité des processus impliqués dans la production des comportements de préférences irrationnelles demeure hypothétique. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'activité du putamen serait régulée par des processus attentionnels. Cette hypothèse pourrait être testée par la mesure des effets induits par des distracteurs attentionnels sur des paramètres psychophysiques tels que les temps de réaction. Ces distracteurs attentionnels peuvent être visuels (lumière) ou sonores (signaux d'alertes). La modulation de leurs propriétés physiques, telles que leur intensité ou leur probabilité d'apparition, pourraient permettre de contrôler et de moduler l'état attentionnel des sujets. D'autres méthodes consisteraient à placer les sujets dans des environnements isolés dont la richesse en paramètres contextuels serait modulée de

manière croissante. L'identité ainsi que le rôle des aires cérébrales impliquées dans ces processus pourraient être identifiées par IRMf. Une carte fonctionnelle du cerveau pourrait ainsi être établie lors des étapes d'instruction et d'exécution du choix.

(4) Nous n'avons finalement pas identifié de processus d'apprentissage au sein du GPi (Doya, 2000, Pasquereau et col., 2007) dans les processus de sélection de l'action. L'étude de son rôle dans les comportements de préférence mis en évidence au cours de cette étude doit être approfondie. Nous devons donc encore analyser les données recueillies lors de l'enregistrement de l'activité du GPi, afin de répondre à ces deux questions.

(5) L'implication dynamique des réseaux cortex-GB dans la sélection de l'action basée sur les valeurs motivationnelles reste également à définir. Les premières étapes visant à éclaircir ces mécanismes seraient d'approfondir nos connaissances sur les échanges et les interactions dynamiques qui existent entre les différentes structures composant le réseau des GB. Pour ceci, il semblerait intéressant d'enregistrer l'activité des neurones dans le NST et dans le GPe, durant la même tâche comportementale qui a été utilisée lors de nos précédents travaux. Ainsi, nous serions en mesure de modéliser le traitement des informations motivationnelles et motrices au sein des boucles cortico-sous-corticales. La dernière étape serait d'intégrer ces différents résultats à un des modèles de sélection de l'action. Parmi l'ensemble des possibilités, le modèle proposé par Leblois et coll. (2006) semble pertinent puisqu'il fait appel à des mécanismes distribués de brisures de symétrie.

(6) Enfin, un rôle pour les différents territoires en relation avec différentes boucles cortico-sous-corticales a été décrit dans les GB (Samejima & Doya, 2007). Les rôles suggérés par ce modèle pour les différents circuits dans l'acquisition et le maintien des performances décisionnelles restent à valider. Il nous reste à analyser la somatotopie des réponses neuronales enregistrées au sein du putamen lors de cette étude. Des études plus poussées devront bloquer de façon isolée chacun de ces circuits par l'intermédiaire d'agents

pharmaceutiques. Il sera alors possible d'observer des dysfonctions comportementales lors de tâches d'apprentissage et de prise de décision.

BIBLIOGRAPHIE

5 - BIBLIOGRAPHIE

- O. Aizman, H. Brismar, P. Uhlen, E. Zettergren, A. I. Levey, H. Forssberg, P. Greengard et A. Aperia (2000) Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci* 3:226-30.
- P. T. Akins, D. J. Surmeier et S. T. Kitai (1990) Muscarinic modulation of a transient K⁺ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature* 344:240-2.
- R. L. Albin, A. B. Young et J. B. Penney (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366-75.
- R. L. Albin, A. B. Young et J. B. Penney (1995) The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 18:63-4.
- G. E. Alexander et M. D. Crutcher (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 266-271.
- A. Ali-Cherif, M. Royere, A. Gosset, M. Poncet, G. Salamon et R. Khalil (1984) Troubles du comportement et de l'activité mentale après intoxication oxycarbonée. Lésions pallidales bilatérales. *Rev Neurol* 140:401-405.
- M. Allais (1953) Le comportement de l'homme rationnel devant le risque: critique des postulats et axiomes de l'école Américaine. *Econometrica* 21:503-546.
- F. H. Allport (1920) The influence of the group upon association and thought. *Journal of experimental psychology* 3:159-182.
- G. W. Allport, . (1937) *Personality: A psychological interpretation*. New York: Holt.
- N. Amador, M. Schlag-Rey et J. Schlag (2000) Reward-predicting and reward-detecting neuronal activity in the primate supplementary eye field. *J Neurophysiol* 84:2166-70.
- K. Amemori et T. Sawaguchi (2006) Contrasting effects of reward expectation on sensory and motor memories in primate prefrontal neurons. *Cereb Cortex* 16:1002-15.
- M. E. Anderson et F. B. Horak (1985) Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *J Neurophysiol* 54:433-48.
- T. Aosaki, A. M. Graybiel et M. Kimura (1994) Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265:412-5.
- T. Aosaki, M. Kimura et A. M. Graybiel (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol* 73:1234-52.
- P. Apicella, T. Ljungberg, E. Scarnati et W. Schultz (1991) Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res* 85:491-500.
- D. Arkadir, G. Morris, E. Vaadia et H. Bergman (2004) Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J Neurosci* 24:10047-56.
- W. Ashby (1960) *Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behaviour*. London: Chapman and Hall, second edition.
- N. S. Bamford, H. Zhang, Y. Schmitz, N. P. Wu, C. Cepeda, M. S. Levine, C. Schmauss, S. S. Zakharenko, L. Zablow et D. Sulzer (2004) Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42:653-63.
- D. J. Barraclough, M. L. Conroy et D. Lee (2004) Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci* 7:404-10.
- A. G. Barto (1995) Adaptive critics and the basal ganglia. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (J. C. Houk, J. L. Davis et D. G. Beiser, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.
- C. Baunez, M. Amalric et T. W. Robbins (2002) Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 22:562-8.
- C. Baunez, C. Dias, M. Cador et M. Amalric (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci* 8:484-9.

- A. Bechara (2000) Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 10:295-307.
- A. Bechara, A. R. Damasio, H. Damasio et S. W. Anderson (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- S. Ben Hamed, J. Duhamel, F. Bremmer et W. Graf (2001) Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys: a quantitative receptive field analysis. *Exp Brain Res* 140:127-44.
- B. D. Bennett et J. P. Bolam (1993) Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Brain Res* 609:137-48.
- M. Benoit-Marand, M. Jaber et F. Gonon (2000) Release and elimination of dopamine in vivo in mice lacking the dopamine transporter: functional consequences. *Eur J Neurosci* 12:2985-92.
- M. D. Bevan et J. P. Bolam (1995) Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 15:7105-20.
- M. D. Bevan, A. D. Smith et J. P. Bolam (1996) The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience* 75:5-12.
- E. Bezard, T. Boraud, S. Chalon, J. M. Brotchie, D. Guilloteau et C. E. Gross (2001) Pallidal border cells: an anatomical and electrophysiological study in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkey. *Neuroscience* 103:117-23.
- E. Bezard, J. M. Brotchie et C. E. Gross (2001) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci* 2:577-88.
- K. P. Bhatia et C. D. Marsden (1994) Behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859-76.
- G. J. Blatt, R. A. Andersen et G. R. Stoner (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299:421-45.
- J. P. Bolam, D. J. Clarke, A. D. Smith et P. Somogyi (1983) A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [3H]gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *J Comp Neurol* 213:121-34.
- J. P. Bolam, J. J. Hanley, P. A. Booth et M. D. Bevan (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 (Pt 4):527-42.
- J. P. Bolam et Y. Smith (1992) The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *J Comp Neurol* 321:456-76.
- J. P. Bolam, B. H. Wainer et A. D. Smith (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12:711-8.
- T. Boraud, E. Bezard, B. Bioulac et C. E. Gross (2000) Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *J Neurophysiol* 83:1760-3.
- T. Boraud, E. Bezard, B. Bioulac et C. E. Gross (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 124:546-57.
- T. Boraud, E. Bezard, D. Guehl, B. Bioulac et C. Gross (1998) Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 787:157-60.

- J. J. Bouyer, D. H. Park, T. H. Joh et V. M. Pickel (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res* 302:267-75.
- E. M. Bowman, T. G. Aigner et B. J. Richmond (1996) Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards. *J Neurophysiol* 75:1061-73.
- E. M. Bowman et V. J. Brown (1998) Effects of excitotoxic lesions of the rat ventral striatum on the perception of reward cost. *Exp Brain Res* 123:439-48.
- P. Brotchie, R. Iansek et M. K. Horne (1991) Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain* 114 (Pt 4):1667-83.
- R. G. Brown, M. Jahanshahi et C. D. Marsden (1993) Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain* 116 (Pt 4):869-85.
- L. Bruni et R. Sugden (2007) The road not taken: how psychology was removed from economics, and how it might be brought back. *Economic Journal* 117:146-173.
- G. Bush, P. Luu et M. I. Posner (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4:215-222.
- T. J. Bussey, B. J. Everitt et T. W. Robbins (1997) Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex lesions on stimulus-reward learning using a novel Pavlovian autoshaping procedure for the rat: implications for the neurobiology of emotion. *Behav Neurosci* 111:908-19.
- I. Caille, B. Dumartin et B. Bloch (1996) Ultrastructural localization of D1 dopamine receptor immunoreactivity in rat striatonigral neurons and its relation with dopaminergic innervation. *Brain Res* 730:17-31.
- P. Calabresi, D. Centonze, P. Gubellini, A. Pisani et G. Bernardi (2000) Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci* 23:120-6.
- P. Calabresi, N. Mercuri, P. Stanzione, A. Stefani et G. Bernardi (1987) Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience* 20:757-71.
- P. Calabresi, N. B. Mercuri et G. Bernardi (1990) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis. *J Neurophysiol* 63:663-75.
- P. Calabresi, N. B. Mercuri, A. Stefani et G. Bernardi (1990) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. I. An in vivo analysis. *J Neurophysiol* 63:651-62.
- R. N. Cardinal, D. R. Pennicott, C. L. Sugathapala, T. W. Robbins et B. J. Everitt (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292:2499-501.
- G. A. Carpenter et S. Grossberg (1987) Discovering order in chaos: stable self-organization of neural recognition codes. *Ann N Y Acad Sci* 504:33-51.
- C. S. Carter, T. S. Braver, D. M. Barch, M. M. Botvinick, D. Noll et J. D. Cohen (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-9.
- M. Cella, S. Dymond, A. Cooper et O. Turnbull (2007) Effects of decision-phase time constraints on emotion-based learning in the Iowa Gambling Task. *Brain Cogn* 64:164-9.
- C. Cepeda, N. A. Buchwald et M. S. Levine (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:9576-80.
- H. T. Chang et H. Kita (1992) Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. *Brain Res* 574:307-11.

K. Chergui, H. Akaoka, P. J. Charlety, C. F. Saunier, M. Buda et G. Chouvet (1994) Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via NMDA receptors. *Neuroreport* 5:1185-8.

M. F. Chesselet et J. M. Delfs (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 19:417-22.

G. Chevalier, A. M. Thierry, T. Shibazaki et J. Feger (1981) Evidence for a GABAergic inhibitory nigrotectal pathway in the rat. *Neurosci Lett* 21:67-70.

L. Clark, F. Manes, N. Antoun, B. J. Sahakian et T. W. Robbins (2003) The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 41:1474-83.

J. D. Cohen, M. Botvinick et C. S. Carter (2000) Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 3:421-3.

C. L. Colby, J. R. Duhamel et M. E. Goldberg (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J Neurophysiol* 76:2841-52.

J. L. Contreras-Vidal et W. Schultz (1999) A predictive reinforcement model of dopamine neurons for learning approach behavior. *J Comput Neurosci* 6:191-214.

J. A. Cooper, H. J. Sagar, P. Tidswell et N. Jordan (1994) Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt 3):517-29.

H. C. Cromwell, O. K. Hassani et W. Schultz (2005) Relative reward processing in primate striatum. *Exp Brain Res* 162:520-5.

H. C. Cromwell et W. Schultz (2003) Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 89:2823-38.

A. R. Damasio (1994) Descartes' error: emotion, reason, and the human brain. In, p 336. New York: Putnam.

Y. Darbaky, C. Baunez, P. Arecchi, E. Legallet et P. Apicella (2005) Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* 16:1241-4.

M. R. DeLong (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* 34:414-27.

M. R. DeLong (1972) Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain Res* 40:127-35.

M. R. DeLong (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-5.

M. R. DeLong, G. E. Alexander, S. J. Mitchell et R. T. Richardson (1986) The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res* 64:161-74.

M. R. DeLong, M. D. Crutcher et A. P. Georgopoulos (1985) Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 53:530-43.

M. R. DeLong, A. P. Georgopoulos, M. D. Crutcher, S. J. Mitchell, R. T. Richardson et G. E. Alexander (1984) Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp* 107:64-82.

J. M. Deniau et G. Chevalier (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 334:227-33.

M. Desban, C. Gauchy, M. L. Kemel, M. J. Besson et J. Glowinski (1989) Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus. *Neuroscience* 29:551-66.

R. Dias, T. W. Robbins et A. C. Roberts (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380:69-72.

J. Dickhaut, K. McCabe, J. C. Nagode, A. Rustichini, K. Smith et J. V. Pardo (2003) The impact of the certainty context on the process of choice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:3536-41.

- R. Dimova, J. Vuillet et R. Seite (1980) Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neuroscience* 5:1581-96.
- K. Doya (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 10:732-9.
- J. C. Dreher, P. Kohn et K. F. Berman (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-73.
- C. Dugast, F. Souliere, P. Schmitt, J. M. Casanovas, C. M. Fattaccini, E. Mocaer, M. Lesourd, B. Renaud, F. Artigas, M. Hamon et G. Chouvet (1998) Is the potent 5-HT1A receptor agonist, alnespirone (S-20499), affecting dopaminergic systems in the rat brain? *Eur J Pharmacol* 350:171-80.
- H. Ehringer et O. Hornykiewicz (1960) [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 38:1236-9.
- J. Einhorn et R. M. Hogarth (1985) Ambiguity and uncertainty in probabilistic inference In: *Psychological Review*, pp 433-461.
- S. Elias, M. Joshua, J. A. Goldberg, G. Heimer, D. Arkadir, G. Morris et H. Bergman (2007) Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *J Neurosci* 27:2525-38.
- D. Ellsberg (1961) Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms. *Quarterly Journal of Economics* 75 (4) 643-669.
- P. J. Eslinger et A. R. Damasio (1985) Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35:1731-41.
- B. J. Everitt, J. A. Parkinson, M. C. Olmstead, M. Arroyo, P. Robledo et T. W. Robbins (1999) Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 877:412-38.
- J. Feger, M. Bevan et A. R. Crossman (1994) The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience* 60:125-32.
- J. Feger et A. R. Crossman (1984) Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study. *Neurosci Lett* 49:7-12.
- G. Fenelon, C. Francois, G. Percheron et J. Yelnik (1990) Topographic distribution of pallidal neurons projecting to the thalamus in macaques. *Brain Res* 520:27-35.
- M. Fillion et L. Tremblay (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547:142-51.
- M. Fillion, L. Tremblay et P. J. Bedard (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res* 444:165-76.
- C. D. Fiorillo, P. N. Tobler et W. Schultz (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-902.
- S. T. Fiske et S. E. Taylor (1991) *Social cognition* (2nd edn.). New York: McGraw Hill.
- A. W. Flaherty et A. M. Graybiel (1991) Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* 66:1249-63.
- A. W. Flaherty et A. M. Graybiel (1993) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J Neurosci* 13:1120-37.
- A. W. Flaherty et A. M. Graybiel (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci* 14:599-610.

- M. J. Frank (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19:1120-36.
- T. F. Freund, J. F. Powell et A. D. Smith (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13:1189-215.
- K. Fujimoto et H. Kita (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res* 609:185-92.
- S. Funahashi, C. J. Bruce et P. S. Goldman-Rakic (1989) Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:331-49.
- J. M. Fuster (1997) Network memory. *Trends Neurosci* 20:451-9.
- T. Futami, K. Takakusaki et S. T. Kitai (1995) Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci Res* 21:331-42.
- M. Gabriel, E. Orona, K. Foster et R. W. Lambert (1980) Cingulate cortical and anterior thalamic neuronal correlates of reversal learning in rabbits. *J Comp Physiol Psychol* 94:1087-100.
- M. Gabriel et S. Sparenborg (1987) Posterior cingulate cortical lesions eliminate learning-related unit activity in the anterior cingulate cortex. *Brain Res* 409:151-7.
- W. Gaissmaier et L. J. Schooler (2008) The smart potential behind probability matching. *Cognition* 109.
- E. Galarraga, S. Hernandez-Lopez, A. Reyes, I. Miranda, F. Bermudez-Rattoni, C. Vilchis et J.argas (1999) Cholinergic modulation of neostriatal output: a functional antagonism between different types of muscarinic receptors. *J Neurosci* 19:3629-38.
- A. Galvan, R. M. Villalba, S. M. West, N. T. Maidment, L. C. Ackerson, Y. Smith et T. Wichmann (2005) GABAergic modulation of the activity of globus pallidus neurons in primates: in vivo analysis of the functions of GABA receptors and GABA transporters. *J Neurophysiol* 94:990-1000.
- W. J. Gehring et A. R. Willoughby (2002) The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295:2279-82.
- A. P. Georgopoulos, M. R. DeLong et M. D. Crutcher (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci* 3:1586-98.
- C. R. Gerfen (1984) The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature* 311:461-4.
- C. R. Gerfen (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J Comp Neurol* 236:454-76.
- C. R. Gerfen (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci* 15:133-9.
- C. R. Gerfen, T. M. Engber, L. C. Mahan, Z. Susel, T. N. Chase, F. J. Monsma, Jr. et D. R. Sibley (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250:1429-32.
- C. R. Gerfen et W. S. Young, 3rd (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res* 460:161-7.
- N. Geva et A. Mintz (1997) Decision making on war and peace: The cognitive-rational debate. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- P. Glimcher (2002) Decisions, decisions, decisions: choosing a biological science of choice. *Neuron* 36:323-32.
- P. W. Glimcher, M. C. Dorris et H. M. Bayer (2005) Physiological utility theory and the neuroeconomics of choice. *Games Econ Behav* 52:213-256.

- P. W. Glimcher et A. Rustichini (2010) Neuroeconomics: The Consilience of Brain and Decision. *Science* 306:447-452.
- J. W. Gnadt et R. A. Andersen (1988) Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70:216-20.
- J. I. Gold et M. N. Shadlen (2002) Banburismus and the brain: decoding the relationship between sensory stimuli, decisions, and reward. *Neuron* 36:299-308.
- P. S. Goldman et W. J. Nauta (1977) An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 72:369-86.
- F. Gonon (1997) Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 17:5972-8.
- G. A. Graveland et M. DiFiglia (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res* 327:307-11.
- A. M. Graybiel (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13:244-54.
- A. M. Graybiel, T. Aosaki, A. W. Flaherty et M. Kimura (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265:1826-31.
- A. M. Graybiel et C. W. Ragsdale, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75:5723-6.
- A. M. Graybiel, C. W. Ragsdale, Jr., E. S. Yoneoka et R. P. Elde (1981) An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that the opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* 6:377-97.
- P. M. Groves (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain Res* 286:109-32.
- P. M. Groves, J. C. Linder et S. J. Young (1994) 5-hydroxydopamine-labeled dopaminergic axons: three-dimensional reconstructions of axons, synapses and postsynaptic targets in rat neostriatum. *Neuroscience* 58:593-604.
- H. Guénard (2001) *Physiologie humaine*, Pradel Edition: Pradel.
- S. Haber et N. R. McFarland (2001) The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist* 7:315-24.
- S. N. Haber, J. L. Fudge et N. R. McFarland (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20:2369-82.
- S. N. Haber, K. Kunishio, M. Mizobuchi et E. Lynd-Balta (1995) The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci* 15:4851-67.
- A. Handel et P. W. Glimcher (1999) Quantitative analysis of substantia nigra pars reticulata activity during a visually guided saccade task. *J Neurophysiol* 82:3458-75.
- K. T. Harker et I. Q. Whishaw (2002) Impaired spatial performance in rats with retrosplenial lesions: importance of the spatial problem and the rat strain in identifying lesion effects in a swimming pool. *J Neurosci* 22:1155-64.
- C. Harnois et M. Fillion (1982) Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Exp Brain Res* 47:277-85.
- O. K. Hassani, H. C. Cromwell et W. Schultz (2001) Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 85:2477-89.
- O. K. Hassani, C. Francois, J. Yelnik et J. Feger (1997) Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res* 749:88-94.
- B. Hayes-Roth et F. Hayes-Roth (1979) A cognitive model of planning. *Cognitive Science* 3:275-310.

- L. N. Hazrati, A. Parent, S. Mitchell et S. N. Haber (1990) Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res* 533:171-5.
- G. Henry (1918) *Anatomy of the human body* 20th edition.
- S. Hernandez-Lopez, J.argas, D. J. Surmeier, A. Reyes et E. Galarraga (1997) D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca^{2+} conductance. *J Neurosci* 17:3334-42.
- R. J. Herrnstein (1970) On the law of effect. *J Exp Anal Behav* 13:243-66.
- O. Hikosaka (1989) Role of basal ganglia in saccades. *Rev Neurol (Paris)* 145:580-6.
- O. Hikosaka, M. Sakamoto et S. Usui (1989) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61:780-98.
- O. Hikosaka, M. Sakamoto et S. Usui (1989) Functional properties of monkey caudate neurons. II. Visual and auditory responses. *J Neurophysiol* 61:799-813.
- O. Hikosaka et R. H. Wurtz (1983) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J Neurophysiol* 49:1230-53.
- S. J. Hoch, H. C. Kunreuther et R. E. Gunther (2001) *Wharton on making decisions*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- W. F. Hoffman, M. Moore, R. Templin, B. McFarland, R. J. Hitzemann et S. H. Mitchell (2006) Neuropsychological function and delay discounting in methamphetamine-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 188:162-70.
- J. R. Hollerman et W. Schultz (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1:304-9.
- C. B. Holroyd, M. G. Coles et S. Nieuwenhuis (2002) Medial prefrontal cortex and error potentials. *Science* 296:1610-1 author reply 1610-1.
- J. C. Houk, J. L. Adams et A. G. Barto (1995) A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (J. C. Houk, J. L. Davis et D. G. Beiser, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.
- X. T. Hu et R. Y. Wang (1988) Comparison of effects of D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: an electrophysiological study. *J Neurosci* 8:4340-8.
- C. D. Hull, G. Bernardi et N. A. Buchwald (1970) Intracellular responses of caudate neurons to brain stem stimulation. *Brain Res* 22:163-79.
- N. Hyman, A. Lees, D. Bolton, K. Epps et D. Head (1991) The neurology of obsessional slowness. *Brain* 114 (Pt 5):2203-33.
- N. Ichinohe, H. Iwatsuki et K. Shoumura (2001) Intrastriatal targets of projection fibers from the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Neurosci Lett* 302:105-8.
- S. Ishii, Yoshida, W. & Yoshimoto (2002) Control of exploitation-exploration meta-parameter in reinforcement learning. *Neural Netw.* 15:665-687
- M. Ito et K. Doya (2008) [Mathematical models of decision making and learning]. *Brain Nerve* 60:791-8.
- S. Ito, V. Stuphorn, J. W. Brown et J. D. Schall (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-2.
- Iyengar (1991) *Is Anyone Responsible?: How Television Frames Political Issues*. Chicago: University Of Chicago Press.
- A. Izquierdo, R. K. Suda et E. A. Murray (2004) Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci* 24:7540-8.

D. Joel, Y. Niv et E. Rupp (2002) Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives. *Neural Netw* 15:535-47.

N. Jordan, H. J. Sagar et J. A. Cooper (1992) Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:658-64.

J. P. Joseph et D. Boussaoud (1985) Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. I. Neural activity. *Exp Brain Res* 57:286-96.

S. Kakade et P. Dayan (2002) Dopamine: generalization and bonuses. *Neural Netw* 15:549-59.

F. Kasanetz, L. A. Riquelme, P. O'Donnell et M. G. Murer (2006) Turning off cortical ensembles stops striatal Up states and elicits phase perturbations in cortical and striatal slow oscillations in rat in vivo. *J Physiol* 577:97-113.

M. Kato et K. Hikosaka (1995) Function of the indirect pathway in the basal ganglia oculomotor system: visuo-oculomotor activities of external pallidum neurons. In: *Age-related dopamine-deficient disorders* (M. Segawa et Y. Nomura, eds), pp 178-187: Karger.

D. Katz et F. H. Allport (1931) *Student attitudes: A report of the Syracuse University reaction study*. Syracuse, New York: Craftsman.

R. Kawagoe, Y. Takikawa et O. Hikosaka (1998) Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat Neurosci* 1:411-6.

R. Kawagoe, Y. Takikawa et O. Hikosaka (2004) Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J Neurophysiol* 91:1013-24.

Y. Kawaguchi (1992) Large aspiny cells in the matrix of the rat neostriatum in vitro: physiological identification, relation to the compartments and excitatory postsynaptic currents. *J Neurophysiol* 67:1669-82.

Y. Kawaguchi (1993) Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci* 13:4908-23.

Y. Kawaguchi, T. Aosaki et Y. Kubota (1997) Cholinergic and GABAergic interneurons in the striatum. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 17:87-90.

Y. Kawaguchi, C. J. Wilson, S. J. Augood et P. C. Emson (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 18:527-35.

Y. Kawaguchi, C. J. Wilson et P. C. Emson (1990) Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J Neurosci* 10:3421-38.

J. M. Kemp et T. P. Powell (1970) The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 93:525-46.

M. Kimura, J. Rajkowski et E. Evarts (1984) Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:4998-5001.

M. Kimura, H. Yamada et N. Matsumoto (2003) Tonicly active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev* 25 Suppl 1:S20-3.

A. E. Kincaid, T. Zheng et C. J. Wilson (1998) Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *J Neurosci* 18:4722-31.

H. Kita (1993) GABAergic circuits of the striatum. *Prog Brain Res* 99:51-72.

H. Kita et S. T. Kitai (1988) Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Res* 447:346-52.

E. A. Kiyatkin et G. V. Rebec (1999) Striatal neuronal activity and responsiveness to dopamine and glutamate after selective blockade of D1 and D2 dopamine receptors in freely moving rats. *J Neurosci* 19:3594-609.

F. Knight (1921) *Risk, Uncertainty, and Profit*. Boston and New York: Houghton Mifflin.

S. Kobayashi, J. Lauwereyns, M. Koizumi, M. Sakagami et O. Hikosaka (2002) Influence of reward expectation on visuospatial processing in macaque lateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 87:1488-98.

C. Kogler et A. Kühberger (2007) Dual process theories: A key for understanding the diversification bias? . *Journal of Risk and Uncertainty* 34(2).

T. Koos et J. M. Tepper (1999) Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2:467-72.

T. Koos et J. M. Tepper (2002) Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *J Neurosci* 22:529-35.

Y. Kubota, S. Inagaki, S. Shimada, S. Kito, F. Eckenstein et M. Tohyama (1987) Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain Res* 413:179-84.

K. Kunishio et S. N. Haber (1994) Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *J Comp Neurol* 350:337-56.

D. Laplane, M. Levasseur, B. Pillon, B. Dubois, M. Baulac, B. Mazoyer, S. Tran Dinh, G. Sette, F. Danze et J. C. Baron (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 112 (Pt 3):699-725.

S. R. Lapper et J. P. Bolam (1992) Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51:533-45.

B. Lau et P. W. Glimcher (2008) Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron* 58:451-63.

C. Le Moine et B. Bloch (1995) D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J Comp Neurol* 355:418-26.

A. Leblois, T. Boraud, W. Meissner, H. Bergman et D. Hansel (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci* 26:3567-83.

Y. Lee, Y. T. Kim, E. Seo, O. Park, S. H. Jeong, S. H. Kim et S. J. Lee (2007) Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*.

M. I. Leon et M. N. Shadlen (1999) Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron* 24:415-25.

M. H. Leszczuk et C. F. Flaherty (2000) Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behav Brain Res* 116:61-79.

J. C. Levesque et A. Parent (2005) GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord* 20:574-84.

M. Levesque et A. Parent (2005) The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:11888-93.

M. S. Levine, K. L. Altemus, C. Cepeda, H. C. Cromwell, C. Crawford, M. A. Ariano, J. Drago, D. R. Sibley et H. Westphal (1996) Modulatory actions of dopamine on NMDA receptor-mediated responses are reduced in D1A-deficient mutant mice. *J Neurosci* 16:5870-82.

M. S. Levine, Z. Li, C. Cepeda, H. C. Cromwell et K. L. Altemus (1996) Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse* 24:65-78.

R. Levy et P. S. Goldman-Rakic (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 133:23-32.

R. Levy, L. N. Hazrati, M. T. Herrero, M. Vila, O. K. Hassani, M. Mouroux, M. Ruberg, H. Asensi, Y. Agid, J. Feger, J. A. Obeso, A. Parent et E. C. Hirsch (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience* 76:335-43.

S. L. Liles et B. V. Updyke (1985) Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen. *Brain Res* 339:245-55.

O. Lindvall et A. Bjorklund (1978) Anatomy of the dopaminergic neuron systems in the rat brain. *Adv Biochem Psychopharmacol* 19:1-23.

T. Ljungberg, P. Apicella et W. Schultz (1992) Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 67:145-63.

C. E. Lockenhoff et L. L. Carstensen (2007) Aging, emotion, and health-related decision strategies: motivational manipulations can reduce age differences. *Psychol Aging* 22:134-46.

G. Loewenstein, C. K. Hsee et N. Welch (2001) Risk as feelings. *Psychological Bulletin* 127(2):267-286.

Y. Loewenstein et H. S. Seung (2006) Operant matching is a generic outcome of synaptic plasticity based on the covariance between reward and neural activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:15224-9.

P. Mailly, S. Charpier, A. Menetrey et J. M. Deniau (2003) Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat. *J Neurosci* 23:5247-57.

C. Malapani, B. Pillon, B. Dubois et Y. Agid (1994) Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 44:319-26.

N. Mallet, C. Le Moine, S. Charpier et F. Gonon (2005) Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 25:3857-69.

F. Manes, B. Sahakian, L. Clark, R. Rogers, N. Antoun, M. Aitken et T. Robbins (2002) Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125:624-39.

M. Matsumura, J. Kojima, T. W. Gardiner et O. Hikosaka (1992) Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67:1615-32.

S. M. McClure, N. D. Daw et P. R. Montague (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 26:423-8.

A. N. McCoy, J. C. Crowley, G. Haghigian, H. L. Dean et M. L. Platt (2003) Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron* 40:1031-40.

A. N. McCoy et M. L. Platt (2005) Expectations and outcomes: decision-making in the primate brain. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191:201-11.

A. J. McDonald (1991) Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience* 44:1-14.

W. Meissner, A. Leblois, D. Hansel, B. Bioulac, C. E. Gross, A. Benazzouz et T. Boraud (2005) Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128:2372-82.

D. R. Meyer (1960) The effects of differential probabilities of reinforcement on discrimination learning by monkeys. *J. comp. physiol. Psychol* 53:173- 175.

F. A. Middleton et P. L. Strick (2000) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42:183-200.

D. Milea, E. Lobel, S. Lehericy, C. Pierrot-Deseilligny et A. Berthoz (2005) Cortical mechanisms of saccade generation from execution to decision. *Ann N Y Acad Sci* 1039:232-8.

E. K. Miller et J. D. Cohen (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.

J. W. Mink (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50:381-425.

- J. W. Mink et W. T. Thach (1991) Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J Neurophysiol* 65:301-29.
- J. W. Mink et W. T. Thach (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 3:950-7.
- J. Mirenowicz et W. Schultz (1994) Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol* 72:1024-7.
- J. Mirenowicz et W. Schultz (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379:449-51.
- S. J. Mitchell, R. T. Richardson, F. H. Baker et M. R. DeLong (1987) The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Exp Brain Res* 68:491-505.
- K. H. Monakow, K. Akert et H. Kunzle (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 33:395-403.
- P. R. Montague et G. S. Berns (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-84.
- P. R. Montague, P. Dayan et T. J. Sejnowski (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 16:1936-47.
- G. Morris, D. Arkadir, A. Nevet, E. Vaadia et H. Bergman (2004) Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43:133-43.
- G. Morris, A. Nevet, D. Arkadir, E. Vaadia et H. Bergman (2006) Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nat Neurosci* 9:1057-63.
- V. B. Mountcastle (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 (Pt 4):701-22.
- M. Mouroux, O. K. Hassani et J. Feger (1997) Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience* 81:387-97.
- S. Musallam, B. D. Corneil, B. Greger, H. Scherberger et R. A. Andersen (2004) Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science* 305:258-62.
- A. Nadjar, J. M. Brotchie, C. Guigoni, Q. Li, S. B. Zhou, G. J. Wang, P. Ravenscroft, F. Georges, A. R. Crossman et E. Bezard (2006) Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *J Neurosci* 26:8653-61.
- K. Nakamura et O. Hikosaka (2006) Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci* 26:5360-9.
- A. Nambu (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 143:461-6.
- A. Nambu, K. Kaneda, H. Tokuno et M. Takada (2002) Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 88:1830-42.
- A. Nambu, H. Tokuno, I. Hamada, H. Kita, M. Imanishi, T. Akazawa, Y. Ikeuchi et N. Hasegawa (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84:289-300.
- B. R. Newell (2005) Re-visions of rationality? *Trends Cogn Sci* 9:11-5.
- B. R. Newell et D. R. Shanks (2003) Take the best or look at the rest? Factors influencing "one-reason" decision making. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 29:53-65.
- W. T. Newsome, K. H. Britten et J. A. Movshon (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341:52-4.
- S. M. Nicola, J. Surmeier et R. C. Malenka (2000) Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci* 23:185-215.

S. M. Nicola, F. Woodward Hopf et G. O. Hjelmstad (2004) Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res* 318:93-106.

A. Nieoullon et L. Kerkerian-Le Goff (1992) Cellular interactions in the striatum involving neuronal systems using "classical" neurotransmitters: possible functional implications. *Mov Disord* 7:311-25.

H. Niki et M. Watanabe (1979) Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171:213-24.

J. O'Doherty, M. L. Kringelbach, E. T. Rolls, J. Hornak et C. Andrews (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4:95-102.

P. O'Donnell (2003) Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci* 17:429-35.

P. O'Donnell et A. A. Grace (1995) Different effects of subchronic clozapine and haloperidol on dye-coupling between neurons in the rat striatal complex. *Neuroscience* 66:763-7.

J. A. Obeso, M. C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez, M. R. DeLong et C. W. Olanow (2000) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 47:S22-32; discussion S32-4.

C. R. Olson, S. Y. Musil et M. E. Goldberg (1996) Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J Neurophysiol* 76:3285-300.

I. Opris et C. J. Bruce (2005) Neural circuitry of judgment and decision mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 48:509-26.

C. Padoa-Schioppa et J. A. Assad (2006) Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441:223-6.

J. Pagonabarraga, C. Garcia-Sanchez, G. Llebaria, B. Pascual-Sedano, A. Gironell et J. Kulisevsky (2007) Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1430-5.

S. Palminteri, T. Boraud, G. Lafargue, B. Dubois et M. Pessiglione (2009) Brain hemispheres selectively track the expected value of contralateral options. *J Neurosci* 29:13465-72.

D. Pare, L. N. Hazrati, A. Parent et M. Steriade (1990) Substantia nigra pars reticulata projects to the reticular thalamic nucleus of the cat: a morphological and electrophysiological study. *Brain Res* 535:139-46.

A. Parent et F. Cicchetti (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 13:199-202.

A. Parent et L. De Bellefeuille (1983) The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain Res* 278:11-27.

A. Parent et L. N. Hazrati (1993) Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci* 16:111-6.

A. Parent et L. N. Hazrati (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 20:91-127.

A. Parent et L. N. Hazrati (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20:128-54.

B. Pasquereau, A. Nadjar, D. Arkadir, E. Bezard, M. Goillandeau, B. Bioulac, C. E. Gross et T. Boraud (2007) Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *J Neurosci* 27:1176-83.

A. Pasupathy et E. K. Miller (2005) Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature* 433:873-6.

M. P. Paulus, J. S. Feinstein, S. F. Tapert et T. T. Liu (2004) Trend detection via temporal difference model predicts inferior prefrontal cortex activation during acquisition of advantageous action selection. *Neuroimage* 21:733-43.

- J. W. Payne, J. R. Bettman, E. Coupey et E. J. Johnson (1992) A Constructive Process View of Decision Making: Multiple Strategies in Judgment and Choice. *Acta Psychologica* 80:107-141.
- A. Pears, J. A. Parkinson, L. Hopewell, B. J. Everitt et A. C. Roberts (2003) Lesions of the orbitofrontal but not medial prefrontal cortex disrupt conditioned reinforcement in primates. *J Neurosci* 23:11189-201.
- J. C. Pearson, J. R. Norris et C. H. Phelps (1985) Subclassification of neurons in the subthalamic nucleus of the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): a quantitative Golgi study using principal components analysis. *J Comp Neurol* 238:323-39.
- G. Percheron, J. Yelnik et C. Francois (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol* 227:214-27.
- M. Pessiglione, B. Seymour, G. Flandin, R. J. Dolan et C. D. Frith (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042-5.
- C. L. Pickens, M. P. Saddoris, B. Setlow, M. Gallagher, P. C. Holland et G. Schoenbaum (2003) Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *J Neurosci* 23:11078-84.
- R. C. Pierce et G. V. Rebec (1995) Iontophoresis in the neostriatum of awake, unrestrained rats: differential effects of dopamine, glutamate and ascorbate on motor- and nonmotor-related neurons. *Neuroscience* 67:313-24.
- M. L. Platt et P. W. Glimcher (1997) Responses of intraparietal neurons to saccadic targets and visual distractors. *J Neurophysiol* 78:1574-89.
- M. L. Platt et P. W. Glimcher (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400:233-8.
- D. Plenz (2003) When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends Neurosci* 26:436-43.
- D. Plenz et A. Aertsen (1996) Neural dynamics in cortex-striatum co-cultures--II. Spatiotemporal characteristics of neuronal activity. *Neuroscience* 70:893-924.
- J. B. Pochon, R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan et B. Dubois (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:5669-74.
- R. J. Preston, G. A. Bishop et S. T. Kitai (1980) Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res* 183:253-63.
- E. Procyk et P. S. Goldman-Rakic (2006) Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J Neurosci* 26:11313-23.
- J. Quintana, T. Wong, E. Ortiz-Portillo, S. R. Marder et J. C. Mazziotta (2004) Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 132:117-30.
- S. Ramanathan, J. J. Hanley, J. M. Deniau et J. P. Bolam (2002) Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *J Neurosci* 22:8158-69.
- J. N. Reynolds, B. I. Hyland et J. R. Wickens (2001) A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413:67-70.
- E. M. Robertson, J. M. Tormos, F. Maeda et A. Pascual-Leone (2001) The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb Cortex* 11:628-35.
- M. M. Robertson et J. S. Stern (1997) Gilles de la Tourette syndrome. *Br J Hosp Med* 58:253-6.
- P. Robledo et J. Feger (1990) Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res* 518:47-54.

- M. R. Roesch et C. R. Olson (2003) Impact of expected reward on neuronal activity in prefrontal cortex, frontal and supplementary eye fields and premotor cortex. *J Neurophysiol* 90:1766-89.
- R. D. Rogers (2003) Neuropsychological investigations of the impulsive personality disorders. *Psychol Med* 33:1335-40.
- R. D. Rogers, B. J. Everitt, A. Baldacchino, A. J. Blackshaw, R. Swainson, K. Wynne, N. B. Baker, J. Hunter, T. Carthy, E. Booker, M. London, J. F. Deakin, B. J. Sahakian et T. W. Robbins (1999) Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20:322-39.
- E. T. Rolls et L. L. Baylis (1994) Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 14:5437-52.
- R. Romo et W. Schultz (1990) Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *J Neurophysiol* 63:592-606.
- A. Rubinstein (1998) *Modeling Bounded Rationality*. London, England: The MIT Press.
- P. H. Rudebeck, M. E. Walton, A. N. Smyth, D. M. Bannerman et M. F. Rushworth (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci* 9:1161-8.
- T. M. Rudkin et A. F. Sadikot (1999) Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience* 88:1165-75.
- G. A. Rummery et M. Niranjana (1994) Technical Report CUED/F-INENG/TR 166.
- V. V. Rymar, R. Sasseville, K. C. Luk et A. F. Sadikot (2004) Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. *J Comp Neurol* 469:325-39.
- J. A. Salinas et N. M. White (1998) Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction. *Behav Neurosci* 112:812-26.
- K. Samejima et K. Doya (2007) Multiple representations of belief states and action values in corticobasal ganglia loops. *Ann N Y Acad Sci* 1104:213-28.
- K. Samejima, Y. Ueda, K. Doya et M. Kimura (2005) Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310:1337-40.
- P. A. Samuelson (1938) A note on the pure theory of consumer behavior. *Economia* 1:61-71.
- M. Sato et O. Hikosaka (2002) Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 22:2363-73.
- L. J. Savage (1954) *The foundations of statistics*. London Chapman & Hall.
- D. A. Schkade et D. Kahneman (1998) Does living in California make people happy? A focusing illusion in judgments of life satisfaction. *Psychological Science* 9:340-346.
- T. Schonberg, N. D. Daw, D. Joel et J. P. O'Doherty (2007) Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J Neurosci* 27:12860-7.
- W. Schultz (2001) Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist* 7:293-302.
- W. Schultz, P. Apicella et T. Ljungberg (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13:900-13.
- W. Schultz, P. Apicella, E. Scarnati et T. Ljungberg (1992) Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 12:4595-610.
- L. D. Selemon et P. S. Goldman-Rakic (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 5:776-94.
- M. N. Shadlen et W. T. Newsome (1996) Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:628-33.

- M. N. Shadlen et W. T. Newsome (2001) Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 86:1916-36.
- S. J. Shammah-Lagnado, G. F. Alheid et L. Heimer (1996) Efferent connections of the caudal part of the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 376:489-507.
- M. Shidara et B. J. Richmond (2002) Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-11.
- R. W. Sikes et B. A. Vogt (1992) Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 68:1720-32.
- S. L. Simon, C. Domier, J. Carnell, P. Brethen, R. Rawson et W. Ling (2000) Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Am J Addict* 9:222-31.
- A. Smith (1776) *The Wealth of Nations*. London: Methuen & Co., Ltd.
- Y. Smith, M. D. Bevan, E. Shink et J. P. Bolam (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-87.
- Y. Smith et J. P. Bolam (1989) Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain Res* 493:160-7.
- Y. Smith, L. N. Hazrati et A. Parent (1990) Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 294:306-23.
- Y. Smith et A. Parent (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res* 453:353-6.
- Y. Smith, D. V. Raju, J. F. Pare et M. Sidibe (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci* 27:520-7.
- M. Smithson (1989) *Ignorance and Uncertainty: Emerging Paradigms*. New York: Springer-Verlag.
- J. J. Soghomonian, L. Descarries et K. C. Watkins (1989) Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res* 481:67-86.
- P. Somogyi, J. P. Bolam et A. D. Smith (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *J Comp Neurol* 195:567-84.
- M. B. Spraker, H. Yu, D. M. Corcos et D. E. Vaillancourt (2007) Role of individual basal ganglia nuclei in force amplitude generation. *J Neurophysiol* 98:821-34.
- K. E. Stanovich et R. F. West (1998) Who uses base rates and P(D/approximately H)? An analysis of individual differences. *Mem Cognit* 26:161-79.
- R. F. W. K. E. Stanovich (2003) Is probability matching smart? Associations between probabilistic choices and cognitive ability. *Memory and Cognition* 31 (2):243-251.
- J. G. Stein et D. A. Welch (1997) Rational and psychological approaches to the study of international conflict: Comparative strengths and weaknesses, In N. Geva, & A. Mintz Edition. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- E. A. Stern, D. Jaeger et C. J. Wilson (1998) Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394:475-8.
- V. Stuphorn, E. Bauswein et K. P. Hoffmann (2000) Neurons in the primate superior colliculus coding for arm movements in gaze-related coordinates. *J Neurophysiol* 83:1283-99.
- V. Stuphorn, T. L. Taylor et J. D. Schall (2000) Performance monitoring by the supplementary eye field. *Nature* 408:857-60.
- D. T. Stuss et M. P. Alexander (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 63:289-98.
- R. E. Suri, J.argas et M. A. Arbib (2001) Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning. *Neuroscience* 103:65-85.

- R. E. Suri et W. Schultz (1998) Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp Brain Res* 121:350-4.
- R. E. Suri et W. Schultz (1999) A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 91:871-90.
- D. J. Surmeier, W. J. Song et Z. Yan (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 16:6579-91.
- R. J. Sutherland, I. Q. Whishaw et B. Kolb (1988) Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *J Neurosci* 8:1863-72.
- R. S. Sutton (1988) Learning to predict by the method of temporal differences. *Machine Learning* 3:9-44.
- R. S. Sutton et A. G. Barto (1998) Reinforcement learning : an introduction. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- S. F. Taylor, R. C. Welsh, T. D. Wager, K. L. Phan, K. D. Fitzgerald et W. J. Gehring (2004) A functional neuroimaging study of motivation and executive function. *Neuroimage* 21:1045-54.
- J. M. Tepper et J. P. Bolam (2004) Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 14:685-92.
- J. M. Tepper, T. Koos et C. J. Wilson (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27:662-9.
- J. M. Tepper, L. P. Martin et D. R. Anderson (1995) GABAA receptor-mediated inhibition of rat substantia nigra dopaminergic neurons by pars reticulata projection neurons. *J Neurosci* 15:3092-103.
- E. Thorndike (1898) Some Experiments on Animal Intelligence. *Science* 7:818-24.
- L. Tremblay et M. Filion (1989) Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain Res* 498:1-16.
- T. Tsumori, S. Yokota, K. Ono et Y. Yasui (2002) Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. *Brain Res* 957:231-41.
- R. S. Turner et M. E. Anderson (1997) Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *J Neurophysiol* 77:1051-74.
- A. Tversky et W. Edwards (1966) Information versus reward in binary choices. *J Exp Psychol* 71:680-3.
- A. Tversky et D. Kahneman (1974) Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* 185:1124-1131.
- A. Tversky et D. Kahneman (1981) The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 211:453-8.
- A. Tversky et D. Kahneman (1992) Advances in prospect theory: Cumulative representation of uncertainty. *Journal of Risk and Uncertainty* 5:297-323.
- J. Unturbe et J. Corominas (2007) Probability matching involves rule-generating ability: a neuropsychological mechanism dealing with probabilities. *Neuropsychology* 21:621-30.
- M. Vink, N. F. Ramsey, M. Raemaekers et R. S. Kahn (2006) Striatal dysfunction in schizophrenia and unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 60:32-9.
- J. Von Neumann et O. Morgenstern (1947) Theory of Games and Economic Behavior. In. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- S. G. Walker (1988) The Impact of Personality Structure and Cognitive Processes upon American Foreign Policy Decisions. paper delivered at the Annual Meeting of the American Political Science Association.
- J. D. Wallis (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30:31-56.

J. D. Wallis et E. K. Miller (2003) Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18:2069-81.

Z. Wang, L. Kai, M. Day, J. Ronesi, H. H. Yin, J. Ding, T. Tkatch, D. M. Lovinger et D. J. Surmeier (2006) Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron* 50:443-52.

M. Watanabe (1990) Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Exp Brain Res* 80:296-309.

M. Watanabe (1992) Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Exp Brain Res* 89:233-47.

M. Watanabe (1996) Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382:629-32.

M. Watanabe, K. Hikosaka, M. Sakagami et S. Shirakawa (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22:2391-400.

M. Watanabe, K. Hikosaka, M. Sakagami et S. Shirakawa (2005) Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Exp Brain Res* 166:263-76.

C. Watkins (1989) Learning from delayed rewards.

A. R. West, S. B. Floresco, A. Charara, J. A. Rosenkranz et A. A. Grace (2003) Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Ann N Y Acad Sci* 1003:53-74.

A. R. West et A. A. Grace (2002) Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. *J Neurosci* 22:294-304.

T. Wichmann, H. Bergman et M. R. DeLong (1994) The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72:494-506.

T. Wichmann, H. Bergman et M. R. DeLong (1994) The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72:521-30.

T. Wichmann, H. Bergman, P. A. Starr, T. Subramanian, R. L. Watts et M. R. DeLong (1999) Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Exp Brain Res* 125:397-409.

T. Wichmann et M. A. Kliem (2004) Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *J Neurophysiol* 91:815-27.

C. J. Wilson (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res* 99:277-97.

C. J. Wilson, H. T. Chang et S. T. Kitai (1983) Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Exp Brain Res* 51:217-26.

C. J. Wilson, H. T. Chang et S. T. Kitai (1990) Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *J Neurosci* 10:508-19.

C. J. Wilson et P. M. Groves (1980) Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 194:599-615.

C. J. Wilson et P. M. Groves (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220:67-80.

W. A. Wilson, Jr. et A. R. Rollin (1959) Two-choice behavior of rhesus monkeys in a noncontingent situation. *J Exp Psychol* 58:174-80.

- Y. Wu et A. Parent (2000) Striatal interneurons expressing calretinin, parvalbumin or NADPH-diaphorase: a comparative study in the rat, monkey and human. *Brain Res* 863:182-91.
- M. Xu, X. T. Hu, D. C. Cooper, R. Moratalla, A. M. Graybiel, F. J. White et S. Tonegawa (1994) Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79:945-55.
- J. Yelnik et G. Percheron (1979) Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4:1717-43.
- J. Yelnik, G. Percheron et C. Francois (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J Comp Neurol* 227:200-13.
- E. H. Yeterian et D. N. Pandya (1991) Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 312:43-67.
- N. Yeung et A. G. Sanfey (2004) Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *J Neurosci* 24:6258-64.
- K. K. Yung, J. P. Bolam, A. D. Smith, S. M. Hersch, B. J. Ciliax et A. I. Levey (1995) Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* 65:709-30.
- K. K. Yung, A. D. Smith, A. I. Levey et J. P. Bolam (1996) Synaptic connections between spiny neurons of the direct and indirect pathways in the neostriatum of the rat: evidence from dopamine receptor and neuropeptide immunostaining. *Eur J Neurosci* 8:861-9.
- M. Zoli, C. Torri, R. Ferrari, A. Jansson, I. Zini, K. Fuxe et L. F. Agnati (1998) The emergence of the volume transmission concept. *Brain Res Brain Res Rev* 26:136-47.

6 - PUBLICATIONS ANNEXES

J'ai participé au sein de l'équipe, à des travaux visant à mieux comprendre le rôle d'un agoniste inverse des récepteurs dopaminergique D5, le flupentixol, sur la modulation de l'activité électrique des ganglions de la base. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication.

Involvement of Basal Ganglia Network in Motor Disabilities Induced by Typical Antipsychotics.

Chetrit J., Ballion B., **Laquitaine S.**, Belujon P., Morin S., Taupignon A.I., Bioulac B., Gross C.E. and Benazzouz A.

Plos One, 2009, 4(7), e6208. doi:10.1371/journal.pone.0006208

Involvement of Basal Ganglia Network in Motor Disabilities Induced by Typical Antipsychotics

Jonathan Chetrit^{1,2}, Bérangère Ballion^{1,2}, Steeve Laquitaine^{1,2}, Pauline Belujon^{1,2}, Stéphanie Morin^{1,2}, Anne Taupignon^{1,2}, Bernard Bioulac^{1,2,3}, Christian E. Gross^{1,2,3}, Abdelhamid Benazzouz^{1,2,3*}

1 Université de Bordeaux, Bordeaux, France, **2** Centre Nationale de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 5227 (CNRS UMR 5227), Bordeaux, France, **3** Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

Abstract

Background: Clinical treatments with typical antipsychotic drugs (APDs) are accompanied by extrapyramidal motor side-effects (EPS) such as hypokinesia and catalepsy. As little is known about electrophysiological substrates of such motor disturbances, we investigated the effects of a typical APD, α -flupentixol, on the motor behavior and the neuronal activity of the whole basal ganglia nuclei in the rat.

Methods and Findings: The motor behavior was examined by the open field actimeter and the neuronal activity of basal ganglia nuclei was investigated using extracellular single unit recordings on urethane anesthetized rats. We show that α -flupentixol induced EPS paralleled by a decrease in the firing rate and a disorganization of the firing pattern in both substantia nigra *pars reticulata* (SNr) and subthalamic nucleus (STN). Furthermore, α -flupentixol induced an increase in the firing rate of globus pallidus (GP) neurons. In the striatum, we recorded two populations of medium spiny neurons (MSNs) after their antidromic identification. At basal level, both striato-pallidal and striato-nigral MSNs were found to be unaffected by α -flupentixol. However, during electrical cortico-striatal activation only striato-pallidal, but not striato-nigral, MSNs were found to be inhibited by α -flupentixol. Together, our results suggest that the changes in STN and SNr neuronal activity are a consequence of increased neuronal activity of globus pallidus (GP). Indeed, after selective GP lesion, α -flupentixol failed to induce EPS and to alter STN neuronal activity.

Conclusion: Our study reports strong evidence to show that hypokinesia and catalepsy induced by α -flupentixol are triggered by dramatic changes occurring in basal ganglia network. We provide new insight into the key role of GP in the pathophysiology of APD-induced EPS suggesting that the GP can be considered as a potential target for the treatment of EPS.

Citation: Chetrit J, Ballion B, Laquitaine S, Belujon P, Morin S, et al. (2009) Involvement of Basal Ganglia Network in Motor Disabilities Induced by Typical Antipsychotics. PLoS ONE 4(7): e6208. doi:10.1371/journal.pone.0006208

Editor: Howard E. Gendelman, University of Nebraska, United States of America

Received: April 30, 2009; **Accepted:** June 10, 2009; **Published:** July 9, 2009

Copyright: © 2009 Chetrit et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Grants from the University Victor Segalen, the Centre National de la Recherche Scientifique and the Institut Federatif de Recherche (INSERM IFR8; CNRS IFR13). Jonathan Chetrit was supported by a fellowship from the Ministère de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie (MENRT). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: Abdelhamid.Benazzouz@u-bordeaux2.fr

Introduction

Clinical treatments with typical antipsychotic drugs (APDs) are accompanied by extrapyramidal motor side-effects (EPS). These side-effects are supposed to be due to the dopaminergic antagonist properties of APDs [1,2]. Accordingly, acute blockade of dopamine transmission in rodent induce motor disturbances such as hypokinesia and catalepsy. Most studies addressing possible sites mediating EPS have been focused on the expression of immediate early genes within the basal ganglia network [3,4], however, little is known about the relationship between EPS and the changes in basal ganglia neuronal activity.

The basal ganglia comprise a group of highly interconnected subcortical nuclei that are intimately involved in the control of movement. The striatum represents the principal input structure of the basal ganglia and the substantia nigra *pars reticulata* (SNr) and the entopeduncular nucleus (the equivalent of the internal globus pallidus in primate) constitute the major output structures of the

basal ganglia projecting to the thalamus and the brainstem. According to the current model of basal ganglia functional organisation [5,6], input and output structures are linked via a monosynaptic direct pathway and a polysynaptic indirect pathway that involves the globus pallidus (GP) and the subthalamic nucleus (STN). These two pathways arise from two different populations of medium spiny neurons (MSNs) in the striatum (for review, [7]) [8]. The direct pathway is formed by GABAergic striato-nigral MSNs expressing the peptides substance P, dynorphin, neurokinin A and neurotensin and the indirect pathway is formed by GABAergic striato-pallidal MSNs expressing enkephalin and neurokinin B. These two direct and indirect pathways are differentially regulated by dopamine through their respective expression of the excitatory D1 and inhibitory D2 receptors.

Since typical APDs induce EPS and that the relationship between these motor disabilities and changes in basal ganglia neuronal activity has not been clearly established, the present study aimed to investigate the effects of a typical APD, α -

flupentixol, upon (i) behavioral motor activity and catalepsy measured by an open field and the bar test respectively, and (ii) extracellular single unit recordings of basal ganglia nuclei including the GP, the STN, the SNr and antidromically identified MSNs of the striatum.

Materials and Methods

Animals

Adult male Wistar rats, weighing 280–380 g were used for behavioral and *in vivo* electrophysiological experiments. Animals were provided by the “Centre d'Élevage Dépre” (Saint Doulchard, France) and arrived at least one week before use. They were housed five per cage under artificial conditions of light (light/dark cycle, light on at 7:00 a.m.), temperature (24°C), and humidity (45%) with food and water available *ad libitum*. All animal experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC).

Lesion of the globus pallidus

As previously described [9,10], rats were placed in a stereotaxic frame (Kopf, Unimecanique, France) under chloral hydrate anaesthesia (400 mg/kg, i.p., Sigma). Each animal received a unilateral injection of 0.4 μ l ibotenic acid (Sigma, 8 mg/ml in sterile PBS) into the globus pallidus at coordinates 1 mm posterior to bregma, 3 mm lateral to the midline, and 6.5 mm below the skull according to the brain atlas of Paxinos and Watson [11]. The ibotenic acid injection was made over a 1 minute period of time using a digital 10 μ l Hamilton microsyringe. At the end of the injection, the syringe needle was left in place for an additional 10 minutes and then withdrawn slowly to prevent reflux of the solution.

Histological validation of the GP lesion. After completion of experiments, fresh-frozen brains were cryostat-cut into coronal 20 μ m sections for further validation of the extent of lesion using Cresyl violet staining, as previously described [9,10]. Only those brains in which a total or subtotal lesion of GP was observed were used for data analysis, whereas animals with lesion outside of the GP were excluded from the study.

Drug

α -flupentixol (2-[4-[3-[2-(trifluoromethyl)thioxanthen-9-ylidene]propyl]piperazin-1-yl]ethanol) was purchased from Sigma (Saint-Quentin Fallavier, France) and dissolved in NaCl 0.9%. The dose of 0.3 mg/kg for intraperitoneal (i.p.) injection of α -flupentixol was selected on the basis of a detailed literature search, showing a significant effect on spontaneous motor activity in the rat [12,13].

Evaluation of motor activity (Open-field)

Spontaneous horizontal motor activity, vertical activity (or rearing) and stereotyped movements (grooming, washing, and other movements with low amplitudes and independent of locomotor activity) were measured using a photoelectric actimeter (Actitrack, Panlab, S.L., Barcelona, Spain), as previously described [14,15]. Briefly, the apparatus consisted of a transparent cage that was connected to a photoelectric cell. Light beams detected movement and the total motor activity of each rat was recorded. All testings in the actimeter were done in an isolated room between 8:00 a.m. and 1:00 p.m. The protocol consisted of three phases:

(A) Habituation: spontaneous motor activity was recorded during four consecutive days in two consecutive sessions of 10 minutes, 50 minutes after i.p. injection of NaCl 0.9%. The first 10

minutes session was used to establish the daily habituation. Only the motor activity recorded during the second session of 10 minutes was used for data analysis. Between-session habituation was analysed by comparing behavior in the actimeter on day 3 *vs* that on day 4.

(B) Challenge: α -flupentixol (0.3 mg/kg, i.p.) was injected on day 5, 50 minutes prior to the measurement of motor activity.

(C) Post-challenge: one day after α -flupentixol injection, the rats were re-exposed to the actimeter 50 minutes after i.p. injection of NaCl 0.9%.

Statistical analyses were done using Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Values (counts per 10 minutes) were compared using the Wilcoxon matched-pairs signed ranks test.

Evaluation of catalepsy scores (bar test)

The standard bar test was used to determine the intensity of catalepsy every 20 minutes after drug injection for 180 minutes as previously reported [16,17]. Both of the rat's forepaws were placed on a horizontal bar (diameter, 0.7 cm), which was 9 cm above the surface. We recorded the time from placing the forepaws to the first complete removal of one of them from the support bar with a cutoff time of 120 seconds, which is termed here as descent latency. For rats with ibotenic acid lesion of the GP, the catalepsy tests were made 1 week after surgery.

Extracellular single unit recordings

Extracellular single-unit recordings were made in rats anesthetized with urethane (1.2 g/kg, i.p.) as previously reported [15,18]. For rats with ibotenic acid lesion of the GP, recordings were made two weeks after surgery. For all basal ganglia nuclei recordings were made with single glass micropipette electrodes (impedance: 8–12 M Ω ; aperture $\sim$ 0.5 μ m), which were filled with 4% Pontamine sky blue in 3 M NaCl, then placed into the right target structure according to the coordinates given in the brain atlas [11] (for GP, AP: -1 mm posterior to bregma, L: -3 mm from the midline, D: 5.7–7.3 mm from the dura; for STN, AP: -3.8 mm, L: -2.5 mm, D: 6.8–8.2 mm; for SNr, AP: -5.3 mm, L: -2.5 mm, D: 7.5–8.6 mm; for striatum, AP: $+1.2$ mm, L: -3 mm, D: 3.5–5.5 mm). Extracellular neuronal activity was amplified, bandpass-filtered (300–3000 Hz) using a preamplifier (Neurolog, Digitimer, UK), displayed on an oscilloscope, transferred *via* a Powerlab interface (AD Instruments, Charlotte, NC, USA) to a computer equipped with Chart 5 software (AD Instruments, Charlotte, NC, USA). Only neuronal activity with a signal-to-noise ratio $>3:1$ was recorded and used for further investigation. Basal firing of neurons was recorded for 20 minutes before drug injection to ascertain the stability of the discharge activity. α -flupentixol or NaCl 0.9% (used as control) was then injected intraperitoneally. At the end of each session, the recording site was marked by electrophoretic injection (Iso DAM 80, WPI, Hertfordshire, UK) of Pontamine sky blue through the micropipette at a negative current of 20 μ A for 7 minutes.

For recordings in the striatum, four types of neurons can be identified. Tonically active neurons are characterized by their unique, regularly spaced, spontaneous activity between 2 and 6 Hz. These neurons are presumed to be cholinergic interneurons. Fast spiking GABA interneurons (FSI) are characterized by their spike duration, which is briefer than that of all other striatal neurons, and by the fact that they respond with brief burst of 2 to 5 action potentials to supra threshold cortical stimulation [19,20]. These two populations of striatal interneurons were not further studied here. Our interest was focused on the two other populations named medium spiny neurons (MSNs), which send efferents to the GP and the SNr. Single MSNs were extracellularly

recorded from the rostromedial striatum in parallel with cortical EEG recordings as previously described [20]. In urethane-anesthetized rats the dominant cortical state exhibits a rhythmic activity characterized by slow waves of large amplitude at a frequency close to 1 Hz. Antidromic stimulation of the SNr was used to identify MSNs [20]. Concentric bipolar electrodes (SNEX-100, Rhodes Medical Instruments, Summerland, CA 93067, USA) were implanted in the rostral pole of SNr (2.4 mm to medial line, 4.9 mm caudal to bregma and 8.0 below the cortical surface). Striato-nigral neurons exhibited antidromic responses to SNr stimulation according to the following criteria: (1) constant latency of spike response, (2) all-or-none property of the spike response when the strength of the stimulation was adjusted just above, or just below, threshold, and (3) collision of the antidromic spikes with orthodromic spikes. Because most striatal neurons are silent or discharge at very low firing rate, the orthodromic spike required for the collision test was evoked by cortical stimulation and the SNr stimulation was triggered by the spike evoked by cortical stimulation with a delay of 30 or 3 ms, alternately. MSNs, which did not exhibit the features of striatal interneurons and which did not exhibit antidromic responses to SNr stimulation were qualified as striato-pallidal neurons [19]. By using double labeling, these authors have already shown that these MSNs express the mRNA coding for ENK, a recognized feature of striato-pallidal neurons [19]. In order to test the dynamic response of MSNs to cortical input we used paired cortical stimulations at 100 ms intervals as previously described [19].

In all experiments described here cortical EEG was continuously monitored to assert that the recorded animal was actually in the slow wave state. If disruption of the slow waves spontaneously occurred, the slow wave state was restored with additional i.p. injection of urethane (15% of the initial dose). α -flupentixol (0.3 mg/kg) or saline were administered i.p. only once per rat.

Validation of the recording sites. After completion of experiments, animals were sacrificed by an overdose of urethane, the brains removed, frozen in isopentane at -45°C and stored at -80°C . Fresh-frozen brains were cryostat-cut into 20 μm coronal sections for further validation of the location of recording track into the GP, STN and SNr as previously described [15,18]. To this aim, acetylcholine esterase staining was used to contrast structures and make more easy to determine the location of the Pontamine sky blue dots marking the recording sites in each structure. Only those brains in which the location of the Pontamine sky blue dot was clearly visible in the target structure were used for data analysis.

Data analysis. The activity of each neuron was analyzed with a spike discriminator using a spike histogram program (AD Instruments, Charlotte, NC, USA) and firing parameters (firing rates and interspike intervals with a bin of 5 msec) were calculated using Neuroexplorer program (AlphaOmega, Nazareth, Israel). Firing patterns were analyzed using the method based on the determination of density histogram developed by Kaneoke and Vitek [21] as previously described [18,22]. The coefficient of variation of the interspike interval, which determines the regularity of neuronal firing, is defined as the ratio of the standard deviation to the mean interspike interval. For each parameter, the values obtained before and after α -flupentixol injection were compared using a one-way ANOVA with repeated measures followed by the Dunnett's test (post-hoc).

Results

Effects of α -flupentixol on motor activity and catalepsy

As previously reported [15], using an open field photoelectric actimeter, the behavior of the animals was stable after three days,

indicating that the rats were habituated to their test environment. Values are presented as mean of counts per 10 minutes $\pm$ S.E.M. Results reported as "control" on figure 1 correspond to the measure on day 4 after i.p. saline injection. α -flupentixol (0.3 mg/kg) injection significantly decreased horizontal activity by 69% (463.8 ± 92.4 vs 1474.5 ± 225.5 in control), rearing by 75% (13.4 ± 2.8 vs 53.0 ± 7.1 in control) and stereotypy by 49% (702.6 ± 62.4 vs 1388.0 ± 172.8 in control) in comparison with control saline injection performed on day 4 (Wilcoxon test, $p < 0.01$, $n = 10$). A post-challenge test was performed on day 6 after i.p. saline injection to confirm the specific effect of α -flupentixol. No significant difference was observed in comparison with the motor activity measured on day 4 after saline injection (Fig. 1A–C) confirming that the motor activity returned to the basal level.

The cataleptic effect of α -flupentixol injection was measured using the bar test. Catalepsy started 60 minutes after i.p. injection of α -flupentixol (3.6 ± 3.1 sec descent latency) and was maximal 180 minutes after (48.8 ± 10.1 sec descent latency) (Fig. 1D).

Effects of α -flupentixol on SNr neuronal activity

As the SNr represents the major output structure of the basal ganglia in the rat, playing a key role in the motor control, we determined whether systemic administration of α -flupentixol induced changes in its neuronal activity ($n = 14$ neurons in 14 rats). The spontaneous firing rate of SNr neurons ranged from 7.3 to 31.3 spikes/sec with a mean of 23.8 ± 2.0 spikes/sec. α -flupentixol induced a significant decrease in the firing rate [$F = 4.73$, $p < 0.0001$] ($-55.7 \pm 12.5\%$, at 85 minutes, $p < 0.05$) of the majority of SNr neurons ($n = 10/14$) (Fig. 2 and 3). This effect occurred 60 minutes after the injection and no recovery to the basal level was observed (Fig. 2A and 2B). The four other neurons did not show any modification of their firing activity after α -flupentixol injection. As shown in figure 2C, coefficient of variance of the interspike intervals (ISI) significantly increased after i.p. injection of α -flupentixol [$F = 2.79$, $p = 0.004$] ($308.8 \pm 54.0\%$ at 75 minutes, $p < 0.05$) traducing a disorganization of the firing pattern of SNr neurons (Fig. 3A and 3B), which was maintained for more than 2 hours. This abnormal pattern of SNr neurons was confirmed by the Kaneoke and Vitek method based on the analysis of the ISI (Fig. 3C and 3D) and the density (Fig. 3E and 3F) histograms, which showed clear differences before and after α -flupentixol injection in all the 10 neurons.

Effects of α -flupentixol on STN neuronal activity

The STN, which is the only glutamatergic nucleus of the basal ganglia network, is considered as a driving force exerting an excitatory tonic influence on the SNr. The spontaneous firing rate of STN neurons ranged from 11.7 to 16.9 spikes/sec with a mean of 14.6 ± 1.9 spikes/sec. Responses of STN neurons to α -flupentixol are shown in figures 4 and 5. As for the SNr, similar changes were recorded in the STN. α -flupentixol injection (0.3 mg/kg, i.p.) provoked a clear inhibitory effect in STN neurons [$F = 4.68$, $p < 0.0001$]. All neurons ($n = 9/9$, $n = 9$ rats) showed a significant decrease in their firing rate ($-47.0 \pm 5.8\%$, at 75 minutes, $p < 0.05$) with a maximal effect at 115 minutes ($-75.5 \pm 8.9\%$, $p < 0.01$). This effect occurred 60 minutes after the injection and no complete recovery to the basal level was observed (Fig. 4A and 4B). All neurons showed a significant increase of the coefficient of variance of the ISI [$F = 2.88$, $p = 0.002$] ($192.9 \pm 28.1\%$ at 100 minutes, $p < 0.05$, $n = 9$) suggesting that α -flupentixol induced a disorganization of the firing pattern of STN neurons (Fig. 4C and Fig. 5A and 5B). This was confirmed by the

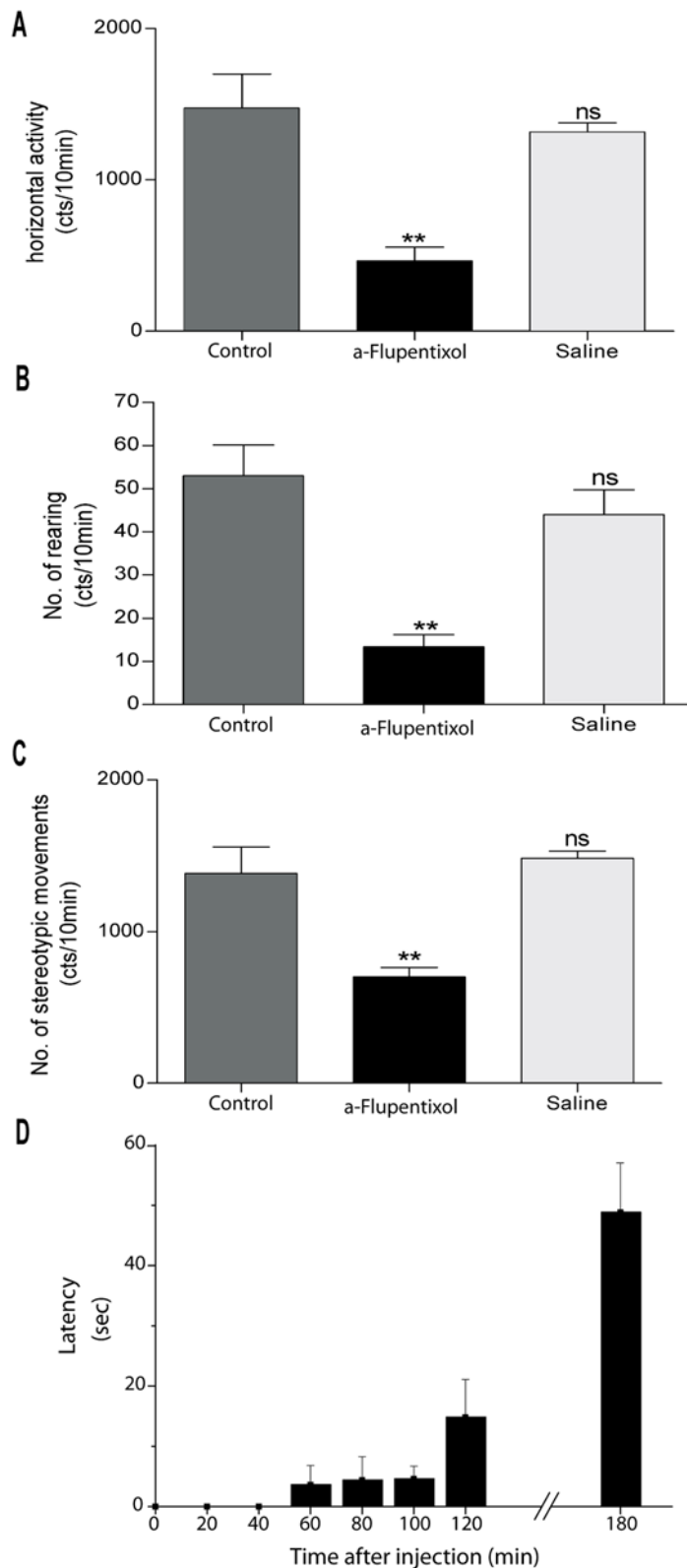


Figure 1. α -flupentixol induces hypomotor activity and catalepsy. (A–C) Histograms illustrating the scored motor activity recorded during the second 10 minutes session fifty minutes after the injection of saline (control) or α -flupentixol (0.3 mg/kg) or saline on day 4, 5 and 6 respectively. Note that α -flupentixol induced a significant decrease of the scored horizontal activity (A), vertical activity (B) and stereotypic movements (C) in comparison with controls ($n = 10$ rats) (Wilcoxon test, $**p < 0.01$). No significant difference was observed after saline injection on day 6 in comparison with controls (Wilcoxon test, ns: no-significant, $p > 0.05$). (D) Histogram displaying the evolution of catalepsy induced by the injection of α -flupentixol. Measurement of the latency from paw placement until the first complete removal of one paw from the bar during the catalepsy test. Values are presented as the mean $\pm$ S.E.M. cts/10 min = counts/10 minutes.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g001

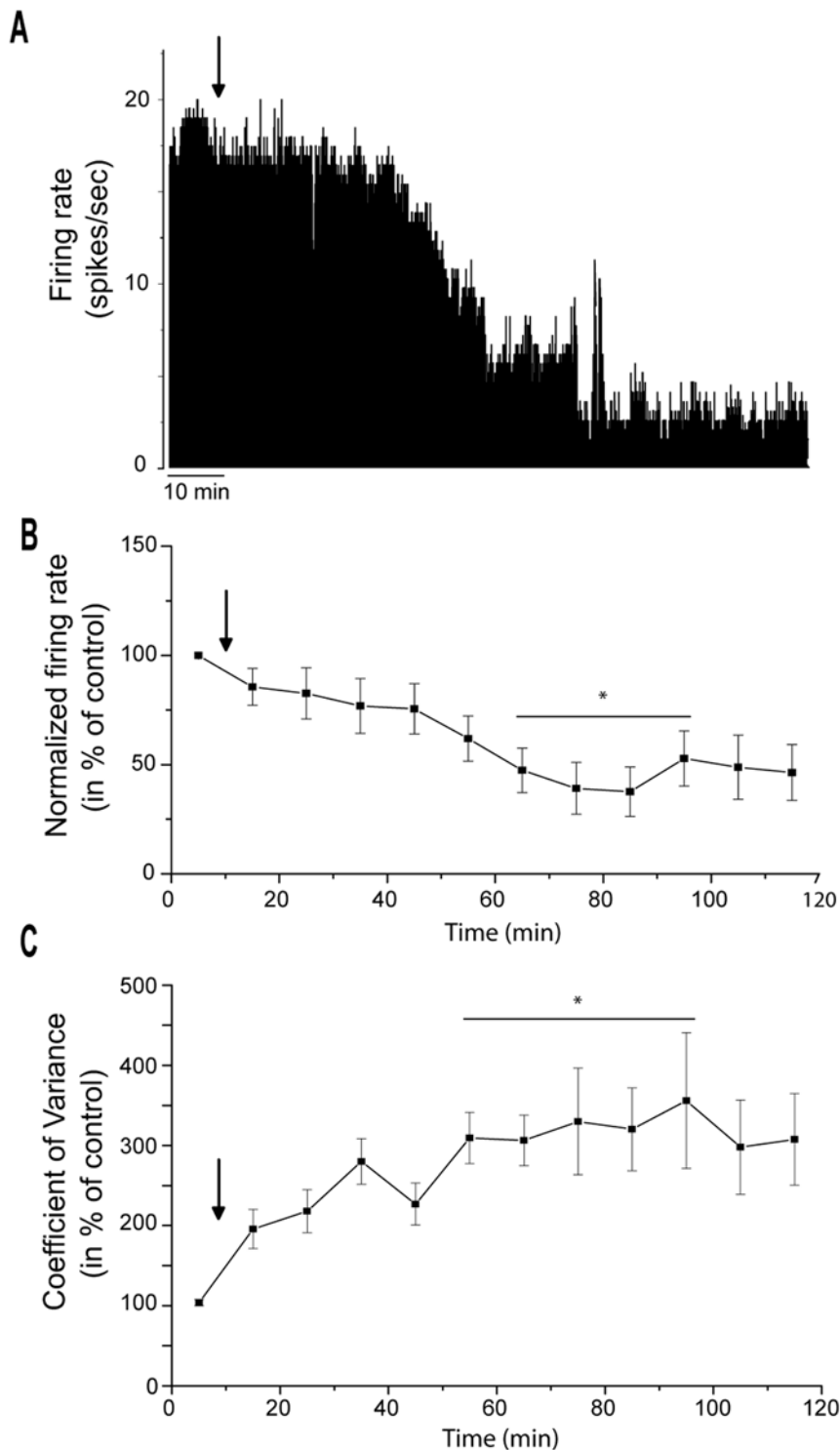


Figure 2. α -flupentixol induces changes of the electrical activity of substantia nigra *pars reticulata* neurons. (A) A representative example of a firing rate histogram showing the inhibitory effect of α -flupentixol on SNr neuronal activity. (B) α -flupentixol decreases the firing rate of the majority of SNr neurons tested ($n=10/14$), and (C) increases the coefficient of variance of the interspike interval (ISI) (One-way ANOVA with repeated measures followed by the Dunnett's test, $*p<0.05$). Arrows indicate the time at which α -flupentixol was administered.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g002

Kaneoke and Vitek method based on the analysis of the ISI (Fig. 5C and 5D) and the density (Fig. 5E and 5F) histograms, which showed clear differences before and after α -flupentixol injection.

We suspected that the changes in SNr and STN neuronal activities originated at an upstream location. As a part of the indirect pathway, GP exerts a tonic inhibitory influence on both STN and SNr.

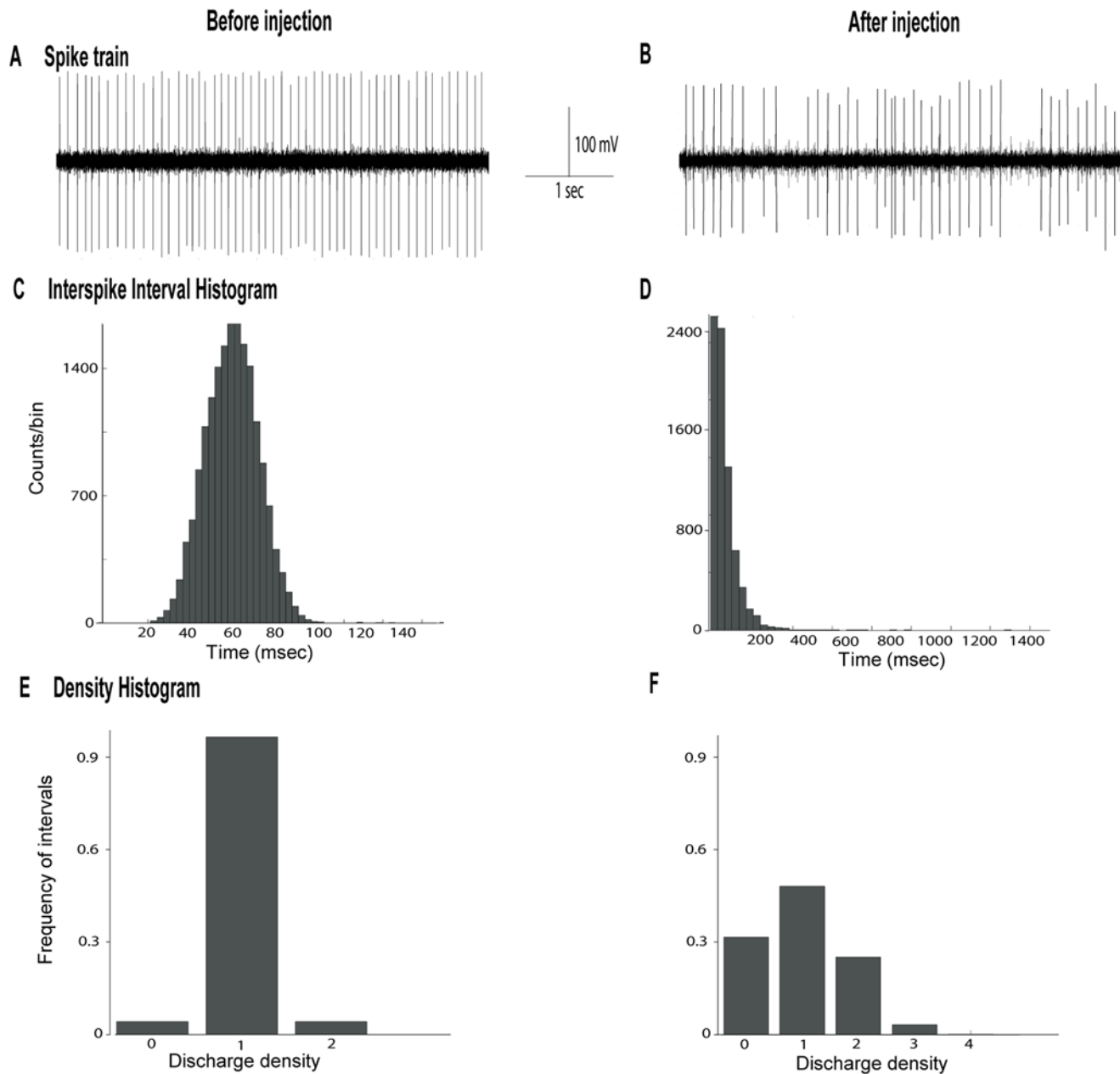


Figure 3. α -flupentixol alters the firing patterns of substantia nigra pars reticulata neurons. (A and B) Sections of extracellular recordings of action potentials, before and after injection respectively, showing that α -flupentixol reduced the firing rate and made the pattern irregular. (C and D) Interspike interval histograms, (E and F) density histograms, respectively before and after α -flupentixol injection confirming the disorganization of the firing pattern induced by α -flupentixol in the same neuron.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g003

Effects of α -flupentixol on GP neuronal activity

The spontaneous firing rate of GP neurons ranged from 9.7 to 24.1 spikes/sec. with a mean of 13.4 ± 2.1 spikes/sec. Responses of GP neurons to α -flupentixol are shown in figure 6 and 7. α -flupentixol injection (0.3 mg/kg) induced a clear excitatory effect on GP neurons [$F = 4.08$, $p = 0.0003$] (Fig. 6 and 7). All of the tested neurons ($n = 9/9$, $n = 9$ rats) showed a significant increase in their firing rate ($+50.4 \pm 10.5\%$ at 65 minutes, $p < 0.05$) in comparison with the basal level. The effect was maintained for more than two hours (Fig. 6A–B). No change in the coefficient of variance of the ISI was observed [$F = 0.20$, $p = 0.99$] (Fig. 6C) showing that the regularity of the

pattern was not altered (Fig. 7A and 7B). This result was confirmed by the Kaneoke and Vitek method based on the analysis of the ISI (Fig. 7C and 7D) and the density (Fig. 7E and 7F) histograms, which showed no differences before and after α -flupentixol injection.

Effects of α -flupentixol on MSNs of the striatum

Since the GP receives GABAergic afferents from striato-pallidal MSNs of the striatum and that another neuronal subset, the striato-nigral MSNs, projects to the SNr, we recorded these two populations after their antidromic identification as previously reported [19]. Six neurons ($n = 6$ rats) were identified as striato-

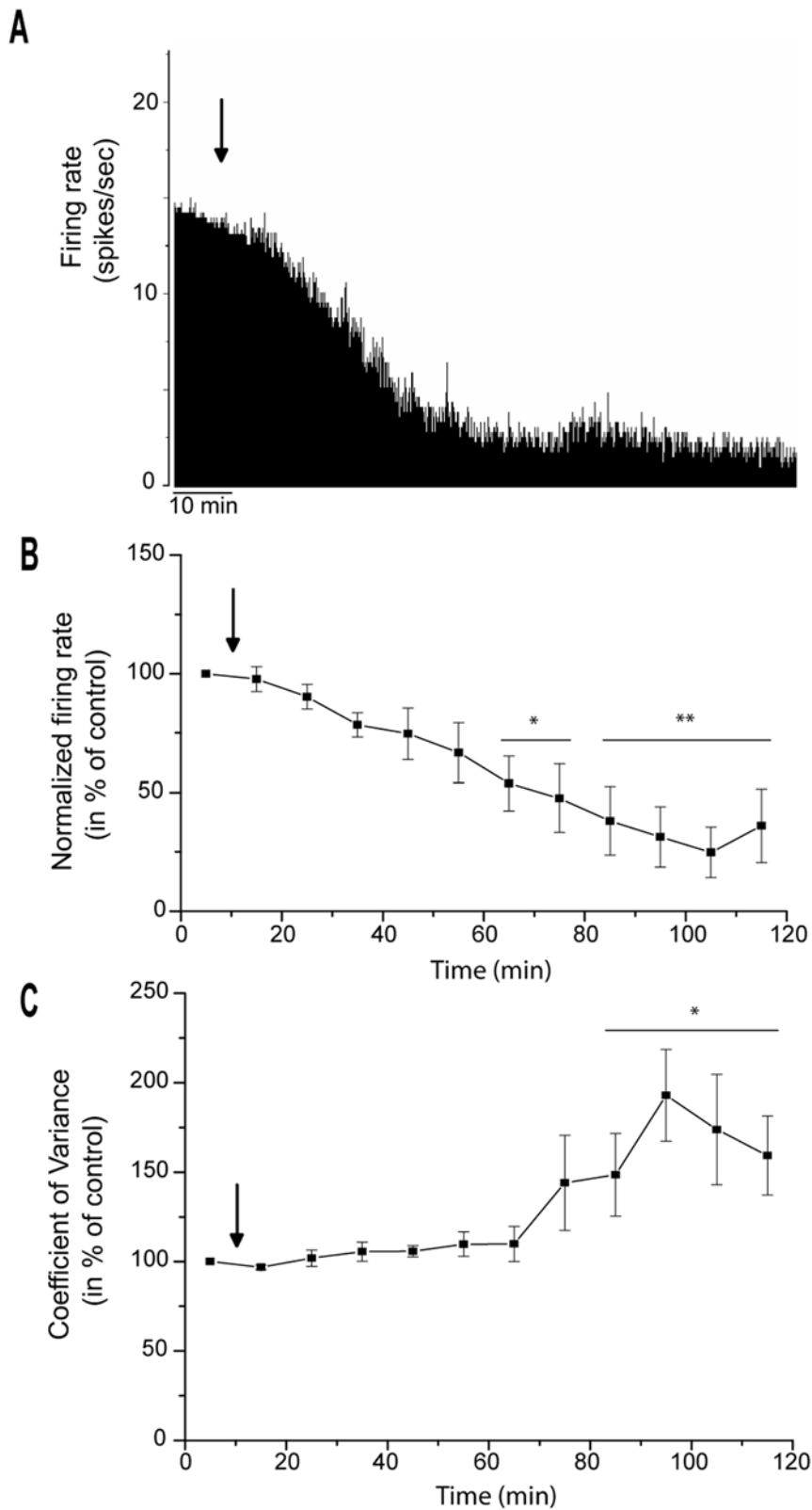


Figure 4. α -flupentixol induces changes of electrical activity of subthalamic nucleus neurons. (A) A representative example of a firing rate histogram showing the inhibitory effect of α -flupentixol on STN neuronal activity. (B) α -flupentixol decreases the firing rate of all STN neurons tested ($n=9/9$), and (C) increases the coefficient of variance of the interspike interval (ISI) (One-way ANOVA with repeated measures followed by the Dunnett's test, $*p<0.05$, $**p<0.01$). Arrows indicate the time at which α -flupentixol was administered.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g004

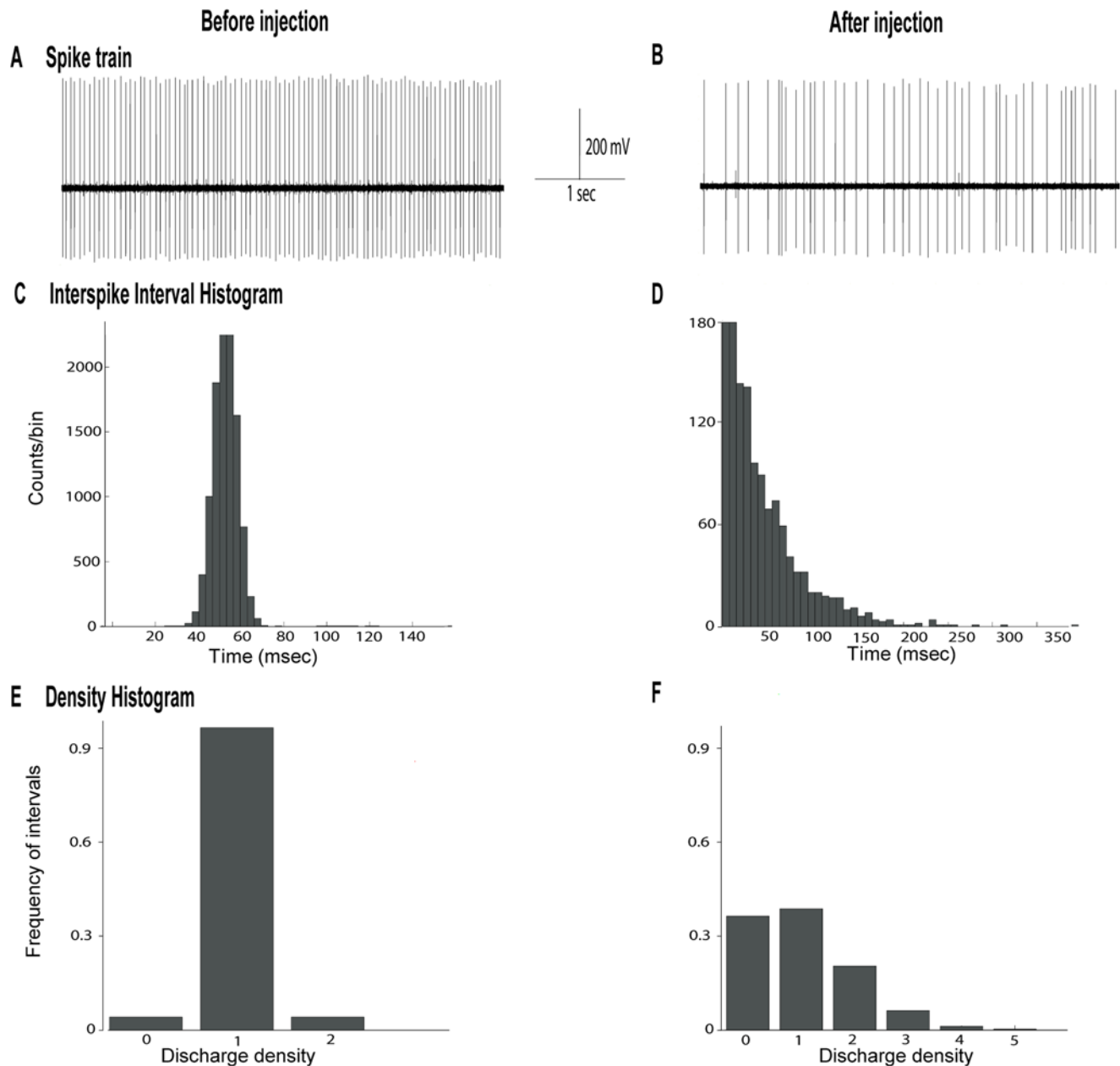


Figure 5. α -flupentixol alters the firing patterns of subthalamic nucleus neurons. (A and B) Sections of extracellular recordings of action potentials, before and after injection respectively, showing that α -flupentixol reduced the firing rate and made the pattern irregular. (C and D) Interspike interval histograms, (E and F) density histograms, respectively before and after α -flupentixol injection confirming the disorganization of the firing pattern induced by α -flupentixol in the same neuron.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g005

nigral MSNs by antidromic activation of the SNr (Fig. 8A). Seven other MSNs ($n=7$ rats) that did not exhibit an antidromic response to SNr stimulation were not classified as interneurons and were identified as striato-pallidal MSNs. Responses to α -flupentixol were recorded between 40 and 120 minutes after i.p. injection. α -flupentixol did not induce any significant change in the spontaneous firing rate of striato-pallidal MSNs ($F=0.28$, $p=0.76$, $n=6$, Fig. 8B left) nor of striato-nigral MSNs ($F=0.66$, $p=0.53$, $n=7$, Fig. 8C left). As most of MSNs are silent or discharge at very low firing rate, (this can explain the high level of error bars of the firing rate histograms) the effect of α -flupentixol was studied on the responses evoked by cortical stimulations. α -

flupentixol (0.3 mg/kg) decreased the spike responses evoked in striato-pallidal MSNs by the second pulse of paired cortical stimulations ($p=0.031$, Fig. 8B middle). Indeed, the stimulating current required to evoke a spike response with a 50% probability was significantly increased after α -flupentixol injection ($p=0.031$, Fig. 8B right). Regarding the striato-nigral MSNs, neither the spike response evoked by cortical stimulations, nor the stimulating current to evoke a spike response with a 50% probability was modified ($p=0.437$ and $p=0.843$ respectively, Fig. 8C middle and right respectively).

Together, our electrophysiological data show that the indirect pathway, but not the direct pathway, is suspected to play an

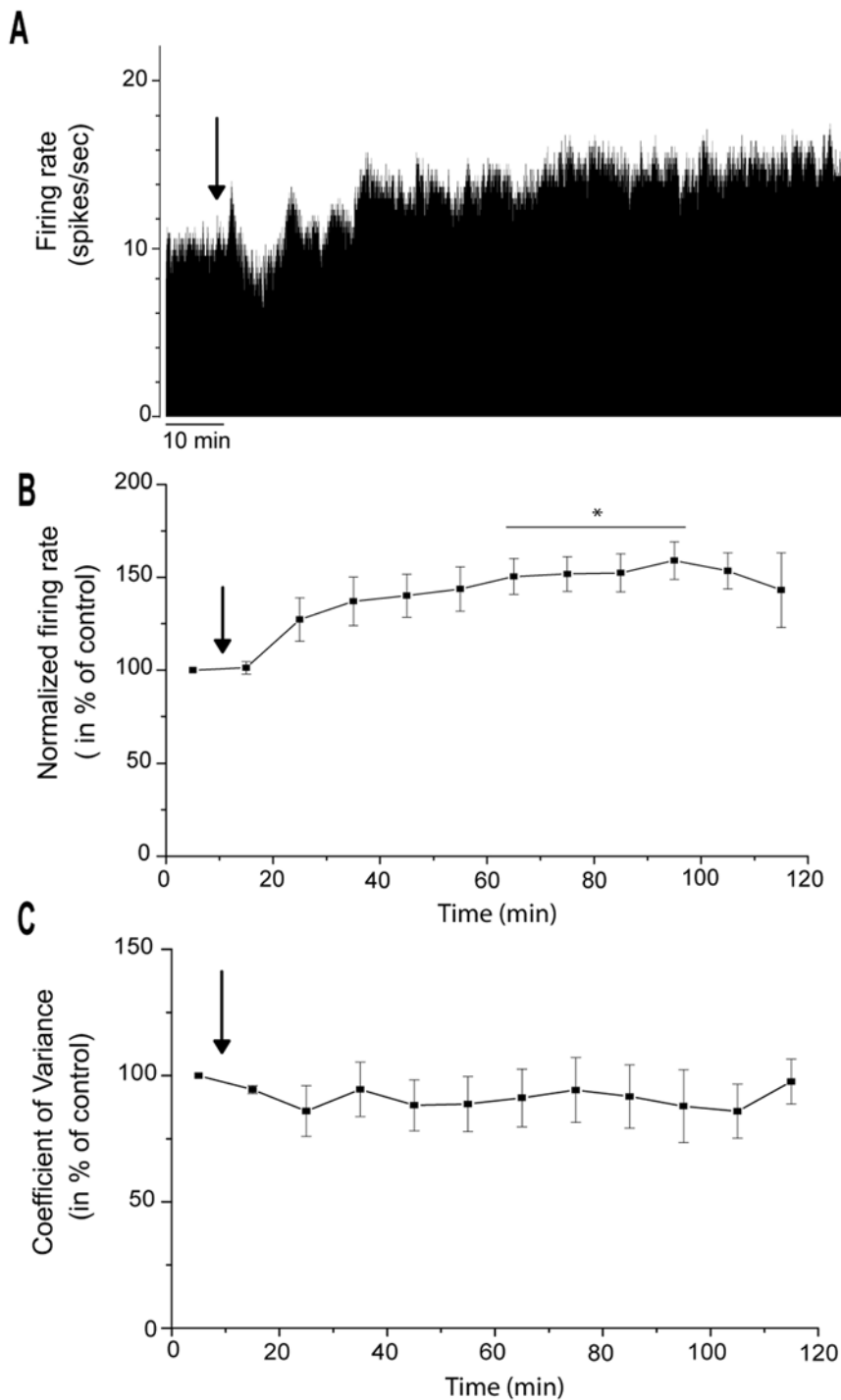


Figure 6. α -flupentixol induces changes of electrical activity of globus pallidus neurons. (A) A representative example of a firing rate histogram showing the excitatory effect of α -flupentixol on GP neuronal activity. (B) α -flupentixol increases the firing rate of all GP neurons tested ($n = 9/9$), without any modification of the coefficient of variance of the interspike interval (ISI) (C) (One-way ANOVA with repeated measures followed by the Dunnett's test, $*p < 0.05$). Arrows indicate the time at which α -flupentixol was administered.
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g006

important role in the manifestation of EPS induced by α -flupentixol. To test this hypothesis, we investigated the effect of selective ibotenic acid lesion of the GP, which is a relay structure in the indirect pathway on α -flupentixol-induced catalepsy and changes in STN neuronal activity.

Effects of GP lesion on α -flupentixol-induced catalepsy and changes in STN neuronal activity

Cresyl violet staining of coronal sections allowed us to determine the extent of ibotenic acid lesion of GP and only rats with a total or subtotal lesion of the nucleus (Fig. 9A and 9B) were selected for the

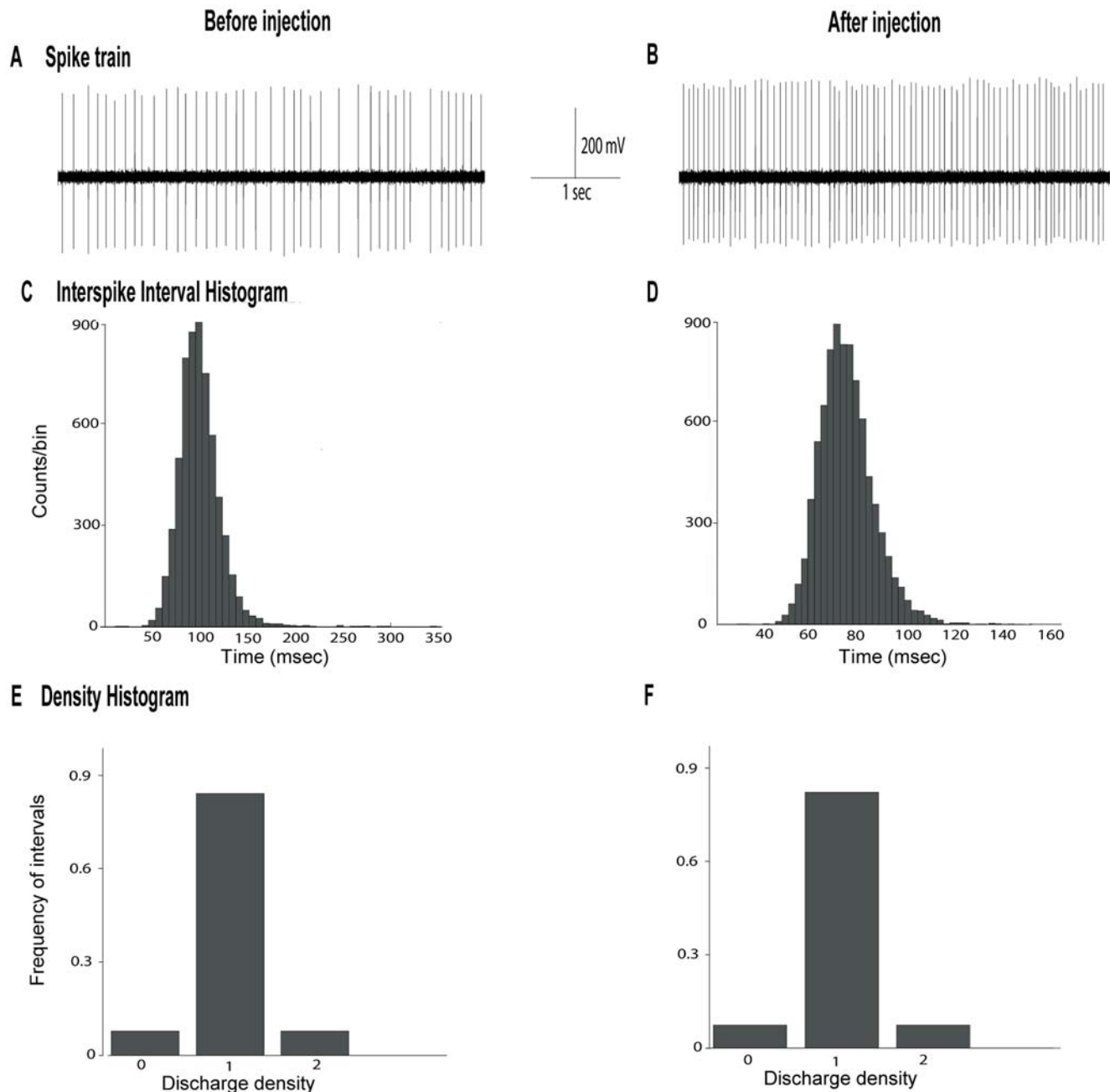


Figure 7. α -flupentixol does not alter the firing patterns of globus pallidus neurons *in vivo*. (A and B) Sections of extracellular recordings before and after injection respectively, showing that α -flupentixol increased the firing rate without modifying the firing pattern. (C and D) Interspike interval histograms, (E and F) density histograms, respectively before and after α -flupentixol injection confirming the absence of changes of the firing pattern in the same neuron.

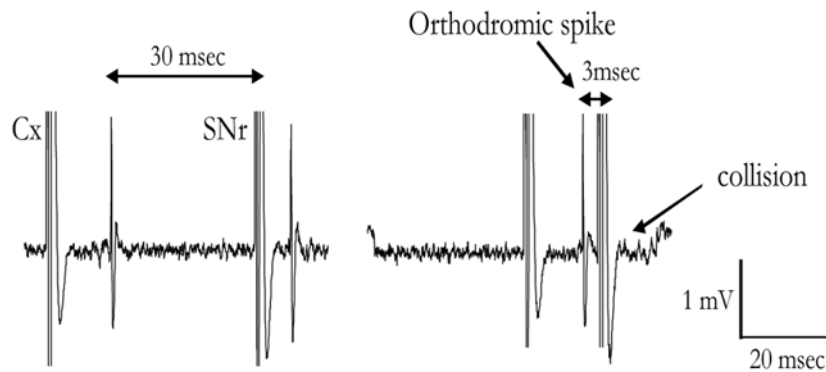
doi:10.1371/journal.pone.0006208.g007

analysis of behavioral and electrophysiological data. The Bar test measurements showed that after selective ibotenic acid lesions of the GP, α -flupentixol (0.3 mg/kg) failed to induce catalepsy ($n=9$ rats) (Fig. 9C). In these animals, the spontaneous firing rate of STN neurons ranged from 10.3 to 38.9 spikes/sec with a mean of 19.8 ± 4.1 spikes/sec ($n=6$, in six rats). α -flupentixol (0.3 mg/kg) did not induce any change in the firing rate [$F=0.68$, $p=0.77$] (Fig. 9D) nor in the firing patterns of STN neurons as shown by the coefficient of variance of the ISI [$F=2.50$, $p=0.41$] (Fig. 9E).

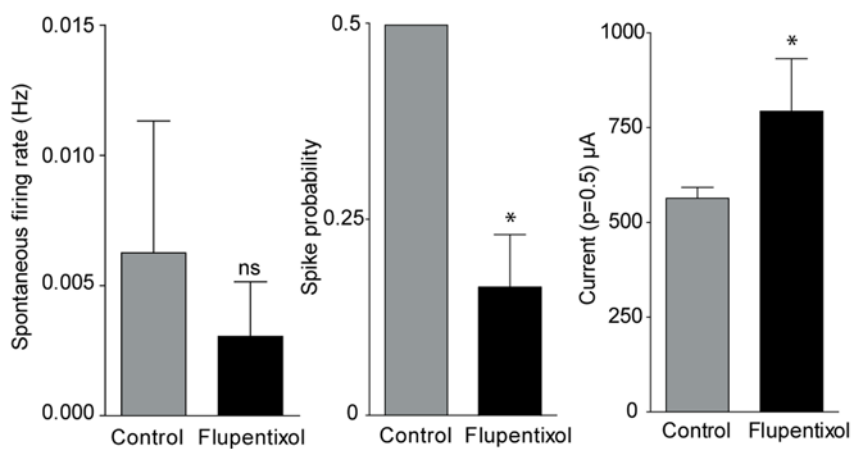
Discussion

The present study reports for the first time important experimental evidence for a key role of the basal ganglia network in the manifestation of EPS induced by typical APDs. Indeed, the hypoactivity accompanied by irregular discharge patterns recorded in the STN and the SNr appears to be a specific consequence of increased neuronal activity within the globus pallidus, suggesting that the indirect pathway, but not the direct pathway, plays an important role in the motor effects of α -flupentixol.

A Electrical identification of Striato-nigral MSNs



B Striato-pallidal neurons



C Striato-nigral neurons

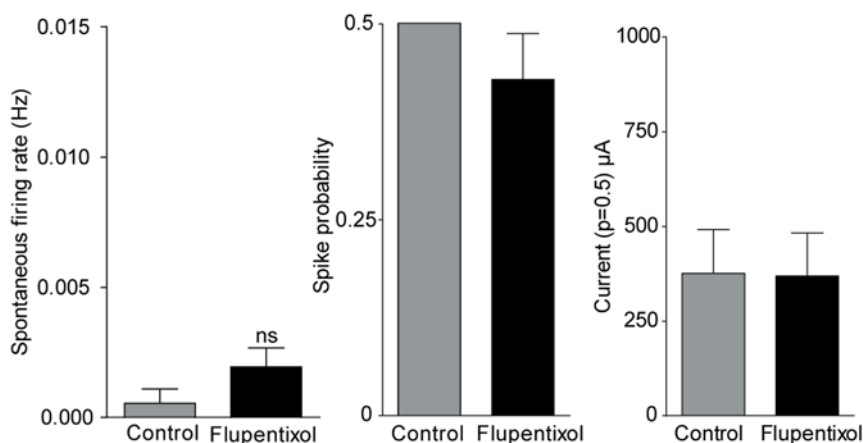


Figure 8. Responses of identified striatal MSNs to α -flupentixol. (A) Electrophysiological identification of striato-nigral neurons. Example of a collision test used to identify a striato-nigral neuron by antidromic activation of the SNr. The SNr stimulation (SNr) was triggered by an orthodromic spike evoked by cortical stimulation (Cx) either with a delay of 30 ms (no collision) or with a delay of 3 ms leading to collision of both spikes. (B) and (C) Responses of striato-pallidal (n = 7) and striato-nigral cells (n = 6) respectively. The left panel histograms show the spontaneous activity of MSNs, whereas middle and right panel represent respectively the spike probability response at a fixed cortical stimulating current and the stimulating current required to evoke a spike response with a 50% probability, both, before and after α -flupentixol injection. Note that α -flupentixol did not induce any significant change in the spontaneous firing rate of striato-pallidal MSNs (One way ANOVA, $F = 0.28$, $p = 0.76$) nor of striato-nigral MSNs (One way ANOVA, $F = 0.66$, $p = 0.53$). However, striato-pallidal MSNs were less responsive to cortical stimulations ($p = 0.031$) and the stimulating current required to evoke a spike response with a 50% probability was significantly increased after α -flupentixol injection ($p = 0.031$). Bar histograms indicate mean $\pm$ S.E.M., * $p < 0.05$, ns: non-significant. doi:10.1371/journal.pone.0006208.g008

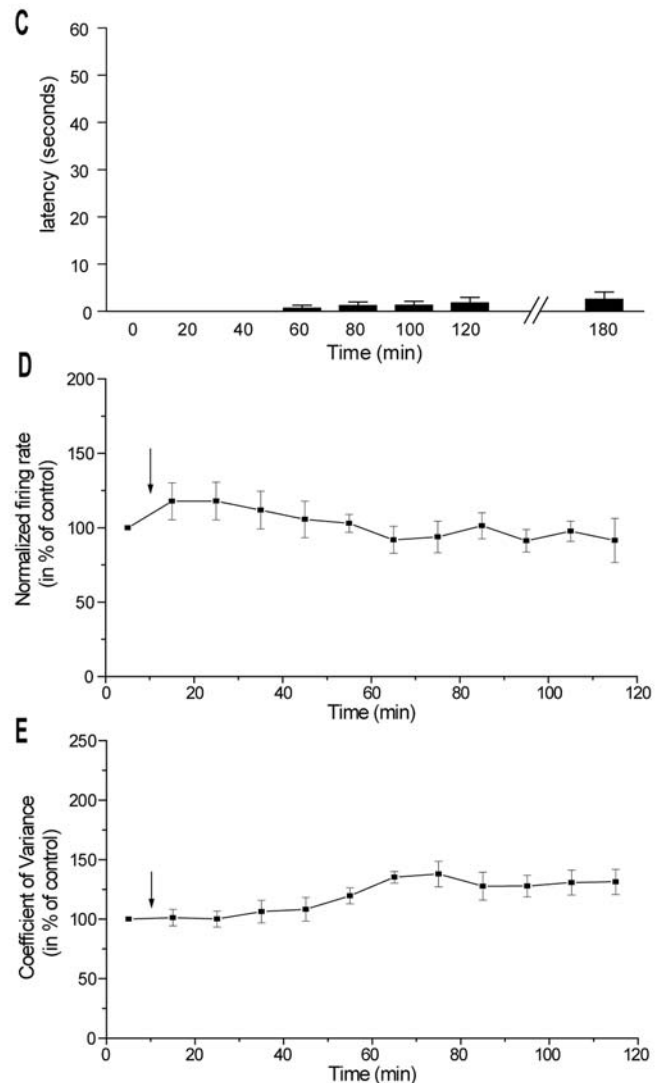
A Controlateral side of Globus Pallidus**B Ipsilateral side of Globus Pallidus (lesion)**

Figure 9. Globus pallidus lesion prevents α -flupentixol-induced catalepsy and changes in the neuronal activity of STN neurons. (A and B) Photomicrographs of the globus pallidus showing the control side (A) and the side which received ibotenic acid injection-induced cell death (B, lesioned side). Scale bar: 50 μ m. (C) Histogram illustrating the mean $\pm$ S.E.M. of the latency measured from paw placement until the first complete removal of one paw from the bar during the catalepsy testing ($n=9$). Note that ibotenic acid lesion of the globus pallidus prevents α -flupentixol-induced catalepsy. (D and E) Curves illustrating the evolution of the firing rate (D) and the coefficient of variance (E) after the injection of α -flupentixol (arrow) in rats ($n=6$) with ibotenic acid lesion of the globus pallidus. Note that this lesion prevented the alteration of the two electrophysiological parameters (One-way ANOVA with repeated measures, $p>0.05$). Values are presented as the mean $\pm$ S.E.M. doi:10.1371/journal.pone.0006208.g009

α -flupentixol induced catalepsy measured by the bar test with a decrease in the motor activity parameters measured by the open field actimeter. These results confirm the ability of this APD to induce EPS in the rat in agreement with previous reports using α -flupentixol [13] or other typical APDs such as haloperidol [23], raclopride [24,25] and sulpiride [26]. Several studies suggested that typical APDs have a high EPS liability because they generally induce a more pronounced dopamine D2 receptor occupancy than atypical APDs [27–31]. Indeed, haloperidol does not induce catalepsy in D2 knockout mice [32], demonstrating that EPS are specifically due to the blockade of D2 receptors. In line with this, α -flupentixol has been shown to have a higher affinity for D2 than D1 receptors *in vivo* [33].

According to the proposed anatomo-functional model of the motor circuit [5], the blockade of dopamine receptors, which mimics the nigro-striatal denervation in animal models of

Parkinson's disease, should result in similar changes in basal ganglia network function, i.e. hyperactivity associated with bursty activity in the major output structure of basal ganglia, the SNr [34–36]. This hyperactivity has been interpreted as a result of reduced inhibitory input from the striatum via the direct pathway implicating D1 receptors and a release of the inhibitory input from the striatum to the GP via D2 receptors of the indirect pathway [5,8,19,37]. The decrease in neuronal activity of GP neurons, in turn, induces a disinhibition of STN neurons becoming overactive, and consequently spreads this hyperactivity to SNr neurons. Surprisingly, our electrophysiological findings show that the cascade of changes recorded in different nuclei of the basal ganglia network after the administration of α -flupentixol is dissimilar to those previously found in animal models of parkinsonism.

We show that α -flupentixol did not induce an increase but a dramatic decrease in the firing rate of SNr neurons, which was

accompanied by a switch from regular to irregular firing patterns as determined by the coefficient of variance of the ISI and also by the Kaneoke and Vitek method [21]. As the striatum constitutes the major input structure of the basal ganglia network, we recorded the spontaneous activity of identified MSNs at the origin of the direct pathway connecting the striatum to the SNr. Our results show that α -flupentixol was unable to induce any significant change in the spontaneous activity of these identified striato-nigral MSNs and even with cortical stimulations no change in the evoked response was observed. Indeed, it is unlikely that the direct pathway is the origin of changes observed in the SNr. However, in the STN, which is a part of the indirect pathway and at the same time a major excitatory afferent component of the SNr, α -flupentixol induced a dramatic decrease in the firing rate with a disorganization of the firing pattern similar to those recorded in the SNr. From these results, and in accordance with the glutamatergic nature of STN-SNr transmission responsible for the tonic discharge of SNr neurons (for review, [38]), we can postulate that the decrease in the firing rate of STN neurons could result in a deactivation of SNr neurons with a propagation of irregular discharge patterns. This fit with the results of a previous study, which showed that pharmacological blockade of STN neuronal activity resulted in a marked reduction in SNr firing [39]. Moreover, we add evidence that the changes in STN neuronal activity could originate in the GP as we show that α -flupentixol induced an increase in the firing rate of GP neurons. It is well known that STN neurons receive inhibitory GABAergic afferents from the GP [40,41] and that the increase in the activity of GP neurons could result in an increase of GABA release in this nucleus. These results represent additional evidence for neuroleptic-induced increase of the GP neuronal activity in agreement with other studies using quantitative *in situ* hybridization of GAD₆₇ mRNA expression, which is an index of GABAergic activity [42]. The firing rate increase of GP neurons can be also implicated in the decreased neuronal activity recorded in the SNr, since neurons of this nucleus receive dense GABAergic inputs from GP [43], which converge with subthalamo-nigral terminals on the same SNr neurons [44].

While considering how α -flupentixol influences GP activity, it is impossible to ignore the contribution of striatal MSNs. GP neurons receive inhibitory input from striatal MSNs expressing D2 receptors [5,8,37]. However, our electrophysiological results show that α -flupentixol did not induce any significant change in the spontaneous activity of striato-pallidal MSNs. Nevertheless, during cortical activation the decrease of the evoked response of striato-pallidal MSNs after the injection of α -flupentixol can reinforce the disinhibition of GP neuronal activity. Thus, at basal conditions,

the possible mechanism could be mediated by the direct alteration of dopamine transmission in GP as its neurons express mostly D2 receptors [45]. In agreement with this hypothesis, previous studies have shown that systemic administration of D2 antagonists induced Fos expression, the protein product of the immediate early gene *c-fos*, in the GP by its direct action within GP and not within the striatum [3,4,46]. Moreover, dopamine transmission within the GP has been shown to be necessary to achieve motor control. Bilateral blockade of dopamine transmission into the GP induced akinesia and catalepsy [26,47]. However, the infusion of dopamine in the same nucleus caused improvement of motor deficits in hemiparkinsonian rats [48].

Together, our results suggest that EPSs are correlated with changes in two major structures of the basal ganglia network, the STN and SNr and that these changes may be a consequence of the increased firing rate of GP neurons. This hypothesis was confirmed by our data showing that after selective ibotenic acid lesions of the GP, α -flupentixol failed to induce catalepsy and concomitantly any changes in subthalamic neuronal activity demonstrating the key role of the indirect pathway in the manifestation of EPS. These results are in line with previous studies showing that inactivation of the GP can elicit motor activation or reverse motor hypoactivity. Indeed, GP lesions have been shown to abolish neuroleptic-induced catalepsy [49–51].

In conclusion our results emphasize the key role of changes occurring in basal ganglia network implicated in the manifestation of EPS induced by a typical APD, demonstrating that hypokinesia and catalepsy-induced by α -flupentixol are clearly associated with hypoactivity and abnormal irregular patterns of STN and SNr neurons. The changes observed in these two nuclei are not mediated by MSNs of the striatum. Moreover, our study provides new insight into the role of GP, which is a key structure of the indirect pathway, in the pathophysiology of APD-induced EPS and that GP can be considered as a potential target for the treatment of EPS.

Acknowledgments

We thank Dr. Philippe De Deurwaerdere and Dr. François Gonon for critical reading of the manuscript and Laura Cardoit for her technical support.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JC AT BHB CEG AB. Performed the experiments: JC BB SL PB SM. Analyzed the data: JC BB. Contributed reagents/materials/analysis tools: JC AB. Wrote the paper: JC AB.

References

- Ban TA, Lehmann HE (1974) Thiothixene and the thioxanthenes. *Adv Biochem Psychopharmacol* 9: 481–486.
- Richelson E (1984) Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. *J Clin Psychiatry* 45: 331–336.
- Ruskin DN, Marshall JF (1997) Differing influences of dopamine agonists and antagonists on Fos expression in identified populations of globus pallidus neurons. *Neuroscience* 81: 79–92.
- Marshall JF, Henry BL, Billings LM, Hoover BR (2001) The role of the globus pallidus D2 subfamily of dopamine receptors in pallidal immediate early gene expression. *Neuroscience* 105: 365–378.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12: 366–375.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357–381.
- Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13: 244–254.
- Gerfen CR (2000) Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci* 23: S64–70.
- Ni Z, Bouali-Benazzou R, Gao D, Benabid AL, Benazzou A (2000) Changes in the firing pattern of globus pallidus neurons after the degeneration of nigrostriatal pathway are mediated by the subthalamic nucleus in the rat. *Eur J Neurosci* 12: 4338–4344.
- Hassani OK, Mouroux M, Feger J (1996) Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience* 72: 105–115.
- Paxinos G, Watson C (1996) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York: Academic Press.
- Hess EJ, Norman AB, Creese I (1988) Chronic treatment with dopamine receptor antagonists: behavioral and pharmacologic effects on D1 and D2 dopamine receptors. *J Neurosci* 8: 2361–2370.
- Pitts SM, Horvitz JC (2000) Similar effects of D(1)/D(2) receptor blockade on feeding and locomotor behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 65: 433–438.
- Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA (1999) Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 19: 9550–9556.
- Belujon P, Bezard E, Taupignon A, Bioulac B, Benazzou A (2007) Noradrenergic modulation of subthalamic nucleus activity: behavioral and

- electrophysiological evidence in intact and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Neurosci* 27: 9595–9606.
16. Sanberg PR, Pevsner J, Coyle JT (1984) Parametric influences on catalepsy. *Psychopharmacology (Berl)* 82: 406–408.
 17. Wu YN, Hyland BI, Chen JJ (2007) Biomechanical and electromyogram characterization of neuroleptic-induced rigidity in the rat. *Neuroscience* 147: 183–196.
 18. Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, et al. (2003) Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridle neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J* 17: 1820–1830.
 19. Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F (2006) Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J Neurosci* 26: 3875–3884.
 20. Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F (2005) Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 25: 3857–3869.
 21. Kaneoke Y, Vitek JL (1996) Burst and oscillation as disparate neuronal properties. *J Neurosci Methods* 68: 211–223.
 22. Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C (1998) Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externus (GPe) and globus pallidus internus (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 787: 157–160.
 23. Fowler SC, Liao RM, Skjoldager P (1990) A new rodent model for neuroleptic-induced pseudo-parkinsonism: low doses of haloperidol increase forelimb tremor in the rat. *Behav Neurosci* 104: 449–456.
 24. Eltayb A, Wadenberg ML, Svensson TH (2005) Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effect of raclopride with adjunctive low-dose L-dopa. *Biol Psychiatry* 58: 337–343.
 25. Hauber W, Neuscheler P, Nagel J, Muller CE (2001) Catalepsy induced by a blockade of dopamine D1 or D2 receptors was reversed by a concomitant blockade of adenosine A(2A) receptors in the caudate-putamen of rats. *Eur J Neurosci* 14: 1287–1293.
 26. Hauber W, Lutz S (1999) Dopamine D1 or D2 receptor blockade in the globus pallidus produces akinesia in the rat. *Behav Brain Res* 106: 143–150.
 27. Farde L, Nordstrom AL (1992) PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry Suppl.* pp 30–33.
 28. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, et al. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49: 538–544.
 29. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G (1988) Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45: 71–76.
 30. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 514–520.
 31. Mukherjee J, Christian BT, Narayanan TK, Shi B, Mantil J (2001) Evaluation of dopamine D-2 receptor occupancy by clozapine, risperidone, and haloperidol in vivo in the rodent and nonhuman primate brain using 18F-fallypride. *Neuropsychopharmacology* 25: 476–488.
 32. Boulay D, Depoortere R, Oblin A, Sanger DJ, Schoemaker H, et al. (2000) Haloperidol-induced catalepsy is absent in dopamine D(2), but maintained in dopamine D(3) receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 391: 63–73.
 33. Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE, Bartels M, et al. (2007) Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 190: 241–249.
 34. Burbaud P, Gross C, Benazzouz A, Coussemacq M, Bioulac B (1995) Reduction of apomorphine-induced rotational behaviour by subthalamic lesion in 6-OHDA lesioned rats is associated with a normalization of firing rate and discharge pattern of pars reticulata neurons. *Exp Brain Res* 105: 48–58.
 35. Murer MG, Riquelme LA, Tseng KY, Pazo JH (1997) Substantia nigra pars reticulata single unit activity in normal and 6OHDA-lesioned rats: effects of intrastratial apomorphine and subthalamic lesions. *Synapse* 27: 278–293.
 36. Tseng KY, Kargieman L, Gacio S, Riquelme LA, Murer MG (2005) Consequences of partial and severe dopaminergic lesion on basal ganglia oscillatory activity and akinesia. *Eur J Neurosci* 22: 2579–2586.
 37. DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281–285.
 38. Deniau JM, Mailly P, Maurice N, Charpier S (2007) The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. *Prog Brain Res* 160: 151–172.
 39. Feger J, Robledo P (1991) The Effects of Activation or Inhibition of the Subthalamic Nucleus on the Metabolic and Electrophysiological Activities Within the Pallidal Complex and Substantia Nigra in the Rat. *Eur J Neurosci* 3: 947–952.
 40. Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20: 128–154.
 41. Smith Y, Bolam JP (1990) The output neurones and the dopaminergic neurones of the substantia nigra receive a GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 296: 47–64.
 42. Delfs JM, Aneqawa NJ, Chesselet MF (1995) Glutamate decarboxylase messenger RNA in rat pallidum: comparison of the effects of haloperidol, clozapine and combined haloperidol-scopolamine treatments. *Neuroscience* 66: 67–80.
 43. Smith Y, Bolam JP (1989) Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain Res* 493: 160–167.
 44. Fujimoto K, Kita H (1992) Responses of rat substantia nigra pars reticulata units to cortical stimulation. *Neurosci Lett* 142: 105–109.
 45. Tepper JM, Koos T, Wilson CJ (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27: 662–669.
 46. Billings LM, Marshall JF (2003) D2 antagonist-induced c-fos in an identified subpopulation of globus pallidus neurons by a direct intrapallidal action. *Brain Res* 964: 237–243.
 47. Costall B, Naylor RJ, Olley JE (1972) Catalepsy and circling behaviour after intracerebral injections of neuroleptic, cholinergic and anticholinergic agents into the caudate-putamen, globus pallidus and substantia nigra of rat brain. *Neuropharmacology* 11: 645–663.
 48. Galvan A, Floran B, Erlij D, Aceves J (2001) Intrapallidal dopamine restores motor deficits induced by 6-hydroxydopamine in the rat. *J Neural Transm* 108: 153–166.
 49. Costall B, Olley JE (1971) Cholinergic and neuroleptic induced catalepsy: modification by lesions in the globus pallidus and substantia nigra. *Neuropharmacology* 10: 581–594.
 50. Hauber W, Lutz S, Munkle M (1998) The effects of globus pallidus lesions on dopamine-dependent motor behaviour in rats. *Neuroscience* 86: 147–157.
 51. Ossowska K, Smialowska M, Wolfarth S (1983) A biphasic influence of globus pallidus lesions: spontaneous catalepsy followed by anticataleptic effect. *Pharmacol Biochem Behav* 19: 169–176.