

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE
ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Juillet 2015

Par M. BREYSSE EMMANUEL

Né le 9 Mai 1987 à Bron

TITRE DE LA THÈSE :

**RÔLE DU NOYAU SUBTHALAMIQUE DANS LES
PROCESSUS MOTIVATIONNELS ET DÉCISIONNELS ET
SES DYSFONCTIONNEMENTS CHEZ LE RAT**

Pour obtenir le grade de DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

SPÉCIALITÉ : NEUROSCIENCES

Membres du Jury de la Thèse :

Dr. Marie-Laure WELTER	INSERM, Paris	Rapporteur
Dr. Mehdi KHAMASSI	CNRS, Paris	Rapporteur
Dr. Marianne AMALRIC	CNRS, Marseille	Examineur
Dr. Julien BASTIN	Université de Grenoble	Examineur
Dr. Marcello SOLINAS	INSERM, Poitiers	Examineur
Dr. Christelle BAUNEZ	CNRS, Marseille	Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes rapporteurs de thèse, Marie-Laure Welter et Mehdi Khamassi pour avoir accepté d'être mes rapporteurs. Je tiens également à remercier les membres du jury : Marie-Laure Welter, Mehdi Khamassi, Marianne Amalric, Julien Bastin et Marcello Solinas d'avoir accepté de juger ce travail. Enfin, je tiens à remercier Christelle Baunez qui a dirigé et supervisé mon travail de thèse.

Lors de mon doctorat j'ai eu la chance de découvrir 3 laboratoires de recherches différents : le Laboratoire de Neurosciences Cognitives à St-Charles, l'Institut de Neurosciences de la Timone et le « Scripps Research Institute » à San Diego.

Je souhaiterais remercier tout particulièrement Christelle Baunez qui a su me guider tout au long de ma thèse aussi bien pour les expériences que pour la rédaction de mes articles et de ma thèse. Je remercie également Sabrina Ravel et Paul Apicella pour leurs conseils et leur soutien. Je souhaiterais également remercier dans le désordre, Yann Pelloux, Alix Tiran-Capello, Simon Nougaret, Eléonore Duvelle, Julie Meffre, Yann Duclos, Ingrid Bethus, Pierre-Yves Jacob, Nathalie Lorenzo, Christine Manrique et Thierry Deltheil pour leurs conseils, leur aide et leurs explications patientes.

J'aimerais remercier Catherine Marra qui m'a montré chacune des étapes permettant de fabriquer les électrodes d'enregistrement que j'ai utilisé et qui m'en a fabriqué une bonne partie quand j'étais à court de temps... Et ce malgré la fois où je lui ai détruit dans une même foulée de malchance toute une série d'électrodes qu'elle avait passée la semaine à me fabriquer...

Je voudrais aussi remercier Didier Louber, Remy Pernaud, Joel Baurberg, Pascal Rouquet et Xavier Degiovanni qui se sont occupés de l'entretien du matériel, de la confection des premiers programmes de traitement de données que j'ai utilisé et de la modification de mes boîtes opérantes.

Je souhaiterais également remercier Bruno Poucet, Fransesca Sargolini, Nathalie Lorenzo, Paul De Saint Blanca, Candie Cohen, Vincent Hoc, Eléonore Duvelle, Thierry Deltheil, Nicolas Rochet et Sébastien Lopez pour leur aide, leurs sorties et leurs idées.

Je remercie également feu Laurent Vinay et François Féron, d'avoir accepté ma présence dans le comité du « PhD Program » dès sa création. Je remercie également Julie Peyronnet-Roux, Frédéric Chavanne, Sabrina Ravel, Florence Cayetannot, Anna Montagnigni, Frédéric Danion pour leurs conseils et leur aide dans ce comité qui a été pour moi un investissement important dans la vie de l'institut.

Partons un peu à l'étranger car je souhaiterais également remercier le laboratoire le plus francophone de la Californie : j'ai nommé le « comité de neurobiologie des addictions » du « Scripps Research Institute » dirigé par George Koob, assisté d'Olivier George qui m'ont accueillis dans leur laboratoire lors de mon séjour de 6 mois.

Je remercie également Lisa Maturin et Olivier George qui m'ont accueilli chez eux, et Lisa qui a beaucoup cuisiné de plats pour mon plus grand plaisir, balayant loin de moi la mauvaise réputation des américains pour leur cuisine.

Je tiens à remercier Leandro Vendruscolo, Remy Martin-Fardon, Paul Schweitzer pour leur aide et mon intégration dans le laboratoire. Je remercie également Carrie Wade, Molly Brennan, Scott Edwards, Amy Cohen, Bob, Morry Cole, Marisa Gallego pour leur aide et Timoty Wielfried pour ses blagues salaces que j'ai (enfin) finies par comprendre à la fin de mon séjour, malgré son accent très marqué.

Je tenais également à remercier Laurent Pézard et Olivier Izacar pour leur aide dans ma tentative de modéliser des neurones du NST, tentative de très loin inachevée...

Je souhaiterais remercier Joëlle Dadoun, Taarabte Iherti, Isabelle Pellegrin, Nadia Pittet et Luciana De Stephanis qui ont toujours su être présentes lorsque j'avais besoin de régler des petits ou des gros problèmes administratifs. Et également la secrétaire du TSRI Melany Santos qui m'a aidé avec les formalités administratives locales.

Enfin, je tenais à remercier toute ma famille et mes amis pour m'avoir soutenu lors de ces quatre années de recherche ainsi, que lors de la rédaction de cette thèse.

Résumé

Considéré pendant très longtemps uniquement pour son rôle moteur, dans les deux dernières décennies le noyau subthalamique (NST) a fait l'objet d'études portant sur son rôle dans les processus cognitifs et motivationnels. Il a ainsi été montré que la lésion et la stimulation du NST augmentaient la motivation pour la nourriture, mais diminuait la motivation pour la cocaïne. En parallèle, il a été montré que le NST était impliqué dans l'inhibition comportementale, un processus au cœur des comportements de dépendance aux drogues et au jeu. Ces différents résultats nous ont conduits à essayer de mieux comprendre le rôle du NST dans les processus motivationnels et décisionnels.

Le NST étant impliqué dans les tâches de conflit, nous avons étudié les effets de la lésion du NST sur la prise de décision et le jeu pathologique. Nous avons observé, de manière surprenante, que la lésion du NST diminuait la prise de risque lors de choix incertain ou lors du jeu pathologique. Nous avons également observé que la lésion du NST diminuait les comportements compulsifs lorsqu'un choix était mis en jeu. Enfin, nous avons observé que la lésion de la zona incerta avait des effets opposés à celle du NST sur la prise de risque.

Nous nous sommes ensuite demandés si la stimulation à haute fréquence (SHF) du NST avait, d'une part, les mêmes effets sur l'héroïne que la SHF sur la motivation et la prévention de l'escalade pour la cocaïne et, d'autre part, avait des effets curatifs sur la dépendance aux drogues d'abus. L'objectif du traitement de la dépendance aux drogues d'abus étant de tester s'il était généralisable à différentes drogues d'abus, mais également de savoir si son application à but curatif était envisageable. Nous avons montré que la SHF du NST bloquait le processus de ré-escalade de prise de d'héroïne chez des animaux ayant déjà escaladé leur prise d'héroïne.

Dans un troisième temps, nous avons effectué des enregistrements électrophysiologiques chez le rat effectuant une tâche comportementale que nous avons mise au point afin d'enregistrer la réactivité des neurones du NST pendant l'anticipation, l'obtention et l'omission de deux récompenses (sucrose 32 % et 4 %), lorsqu'une substance positive (sucrose 4%) était remplacée par une substance aversive (quinine) ou l'anticipation et l'obtention de trois récompenses (sucrose 32%, 10% et 4%). Nous avons montré que différentes populations de neurones codaient les différentes récompenses, quel que soit leur nombre ou leur nature. De plus, nous avons montré que lors du remplacement du sucrose par la quinine, les neurones du NST se réorganisaient pour coder différemment une même récompense dans un nouveau contexte. Nous avons également observés que les neurones du NST répondaient spécifiquement aux erreurs dans la réalisation de la tâche et que ces réponses étaient spécifiques de la récompense attendue. Enfin, nous avons observé que les neurones du NST étaient capables de coder l'omission de la récompense.

L'ensemble de ce travail apporte un éclairage sur l'implication du NST dans les processus motivationnels et décisionnels en en faisant notamment une cible potentielle dans le traitement de la dépendance aux drogues d'abus, au jeu pathologique et des troubles obsessionnels compulsifs.

Mots-clés : noyau subthalamique, ganglions de la base, motivation, contrôle de l'inhibition, prise de décision, récompense, héroïne, électrophysiologie, comportement, stimulation à haute fréquence, rat.

Abstract

The subthalamic nucleus (STN) has been considered as only a motor structure for many years, however for two decades, the STN has been studied for its role in non-motor cognitive and motivational processes. It has been shown STN lesion or high frequency stimulation (HFS) increased motivation for food while decreased motivation for cocaine. It has also been shown STN was involved in inhibition control, a process involved in addiction and pathological gambling. These results lead us to investigate the role of the STN to better understand its role in motivational and decision processes.

Since STN is involved in conflict tasks, we first investigate the impact of the STN lesion in decision-making and pathological gambling tasks. Surprisingly, STN lesion decreased risk-taking when a choice has to be done or in pathological gambling. We also noticed that STN lesion decreased compulsive behaviours when a choice has to be done. Finally, we found that zona incerta lesion had opposite effects on risk-taking than STN lesion.

We then investigated if the STN HFS could reproduce the motivational effect of cocaine motivation for heroin and investigate if the STN HFS had curative effect on heroin addiction. The aim was to test if the STN HFS could be generalized to all of the drugs of abuse, and to evaluate if it could be used for drug addiction treatment therapy. We found the STN HFS blocked the second heroin escalation on animals that had previously escalated their heroin consumption.

Finally, we made STN electrophysiological recordings in behavioural task to study the STN activity during expectation, delivery and omission of two rewards (4% and 32% sucrose), when an appetitive substance (sucrose) was replaced by an aversive one (quinine) or when the expectation and delivered of three rewards (4%, 10% and 32% sucrose). We found that STN neuronal populations encoded different rewards whatever their nature and number. Moreover, we found that during reward replacement, the STN neurons could encode differently the same reward depending on the context. We also found that STN neurons could encode the executive errors differently for each reward. Finally, we found that STN neurons could encode reward omission.

All together, these results bring a better view of the STN role in motivational and decisional processes, suggesting that STN could be a therapeutic target to cure drug addiction, pathological gambling and obsessive-compulsive disorder.

Keywords: subthalamic nucleus, basal ganglia, motivation, inhibition control, decision-making, reward, heroin, electrophysiology, behaviour, high frequency stimulation.

Ce travail a été effectué dans plusieurs laboratoires de recherche :

- Au sein du Laboratoire de Neurobiologie de la Cognition, LNC-UMR 6155 CNRS & Aix-Marseille Université, Centre Saint-Charles, Pôle 3C, 3 place Victor Hugo, 13331 Marseille – France.
- Au sein de l’Institut de Neurosciences de la Timone, INT-UMR 7289 CNRS & Aix-Marseille Université, Campus Santé Timone, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille – France.
- Au sein du « Scripps Research Institute », Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders, CNAD, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 – USA.

Table des matières

INTRODUCTION	- 1 -
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	- 4 -
Chapitre I. LES GANGLIONS DE LA BASE	- 5 -
I. ANATOMIE ET ASPECTS FONCTIONNELS DES GANGLIONS DE LA BASE	- 5 -
1.1. Afférences des ganglions de la base	- 5 -
1.2. Les GB et le traitement de l'information : parallèle ou intégré ?	- 6 -
1.3. Le fonctionnement des boucles cortico-baso-thalamo-corticales	- 9 -
1.4. La dopamine et les neurones dopaminergiques	- 11 -
1.5. L'innervation dopaminergique des ganglions de la base	- 12 -
1.5.1. Le système dopaminergique nigro-strié	- 13 -
1.5.2. Système dopaminergique méso-cortico-limbique	- 14 -
1.6. Pathologie du système dopaminergique : La maladie de Parkinson	- 14 -
1.6.1. Les modèles animaux de la MP	- 16 -
Les modèles génétiques	- 16 -
Les modèles pharmacologiques	- 16 -
Les modèles toxicologiques	- 16 -
Le MPTP	- 17 -
La roténone	- 17 -
La 6-OHDA	- 17 -
Les effets de la 6-OHDA sur le comportement	- 18 -
1.6.2. Traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson : la L-DOPA	- 19 -
1.6.3. Le traitement de la maladie de Parkinson par la stimulation à haute fréquence	- 19 -
Chapitre II. LA PRISE DE DÉCISION	- 21 -
1. Choix probabiliste	- 21 -
2. Structures impliquées dans le choix probabiliste	- 22 -
3. Le Jeu Pathologique	- 23 -
4. Le jeu pathologique : études de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'homme	- 25 -
5. Le jeu pathologique : les modèles chez le rongeur	- 26 -
6. Le « rat Iowa Gambling Task » (rIGT)	- 26 -
7. L'effet « near-miss » ou « presque-gagnant »	- 27 -
8. Le comportement de « Loss-chasing »	- 28 -
Chapitre III. LES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA PRISE DE DÉCISION : LES MODELES	- 30 -
Chapitre IV. LA MOTIVATION ET LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE	- 34 -
1. LA MOTIVATION	- 34 -
1.1. Motivation primaire et secondaire	- 34 -
1.2. Tester la motivation primaire et le plaisir	- 35 -
1.3. Tester la motivation secondaire	- 36 -
2. LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE	- 36 -
2.1. Le noyau accumbens	- 36 -
2.2. Le pallidum ventral	- 38 -
2.3. Le système dopaminergique	- 39 -
2.3.1. La dopamine : un marqueur du plaisir ?	- 39 -
2.3.2. La dopamine comme marqueur de la motivation incitatrice	- 40 -
2.3.3. La dopamine comme marqueur des erreurs de prédiction de la récompense	- 41 -
3. LA DÉPENDANCE AUX DROGUES	- 43 -
4. LES MODÈLES DE LA DÉPENDANCE	- 47 -
4.1. L'auto-administration intraveineuse de drogue en accès court	- 47 -
4.2. Accès long : le modèle d'escalade de prise de drogue	- 49 -
Chapitre V. L'HÉROÏNE : UNE DROGUE D'ABUS	- 50 -
1. L'héroïne	- 50 -

2. Les récepteurs opioïdiques	- 50 -
3. Mode d'action des récepteurs opioïdiques au niveau cellulaire.....	- 50 -
4. Le système opioïdique : plaisir et motivation	- 51 -
5. Le système opioïdique et la dépendance	- 52 -
Chapitre VI. LE NOYAU SUBTHALAMIQUE.....	- 55 -
1.1. LES NEURONES DU NST	- 56 -
1.2. AFFÉRENCES DU NOYAU SUBTHALMIQUE	- 57 -
1.2.1. Afférences pallidales : la voie indirecte	- 57 -
1.2.2. Afférences corticales : la voie « hyperdirecte »	- 58 -
1.2.3. Afférences thalamo-subthalamiques	- 59 -
1.2.4. Afférences modulatrices.....	- 59 -
1.3. EFFÉRENCES DU NOYAU SUBTHALMIQUE.....	- 60 -
1.3.1. Efférences entopédunculaires et nigrales du NST	- 60 -
1.3.2. Efférences striatales du NST	- 61 -
1.3.3. Autres efférences du NST	- 61 -
1.4. LES RÉCÉPTEURS DU NST	- 61 -
2.1. RÔLE DU NST DANS LE CONTRÔLE DE L'INHIBITION ET LA PRISE DE DÉCISION	- 62 -
2.2. LA PRISE DE DÉCISION ET LE NST	- 64 -
2.4. L'IMPLICATION DU NST DANS LA MOTIVATION	- 67 -
3.1. ACTIVITÉ DES NEURONES DU NST	- 69 -
CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE	- 73 -
RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES.....	- 74 -
ANIMAUX.....	- 74 -
RÉSULTATS	- 75 -
I. JEU PATHOLOGIQUE : PRISE DE DÉCISION ET LOSS-CHASING.....	- 75 -
Decreased Risk-taking and Compulsivity after Subthalamic Nucleus Lesion in the Rat ...	- 77 -
II. LE NOYAU SUBTHALMIQUE : UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE CONTRE L'ADDICTION AUX DROGUES OPIACÉES ?	- 99 -
Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus blocks re-escalation of heroin self- administration in rat	- 103 -
III. CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE AU SEIN DU NOYAU SUBTHALMIQUE	- 116 -
The good and bad differentially encoded within the subthalamic nucleus in rats	- 122 -
IV. INFLUENCE DOPAMINERGIQUE STRIALE SUR LE CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE DU NOYAU SUBTHALMIQUE.....	- 148 -
Influence of the Dopamine Accumbens Integrity on Subthalamic Nucleus Reward-Related Activity	- 151 -
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	- 172 -
1. JEU PATHOLOGIQUE ET NST : LA PRISE DE DÉCISION ET LE CAS PARTICULIER DU « LOSS- CHASING »	- 173 -
2. ADDICTION : INFLUENCE DE LA STIMULATION PROFONDE À HAUTE FRÉQUENCE DU NST SUR LA PRISE D'HÉROINE	- 181 -
3. CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE PAR LE NST	- 187 -
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	- 194 -
PERSPECTIVES	- 195 -
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 201 -
ANNEXES.....	- 227 -
Do it right for the good: the subthalamic nucleus and error in execution and reward prediction	- 228 -

ABBREVIATIONS

5-HT : 5-hydroxy-tryptamine
6-OHDA : 6-hydroxy-dopamine
ATV : aire tegmentale ventrale
EP : noyau entopédonculaire
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GP : globus pallidus
GPe : globus pallidus externe
GPi : globus pallidus interne
LH : hypothalamus latéral
MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
NAc : noyau accumbens
NPP : noyau pédonculopontin
NST/STN : noyau subthalamique
OFC : cortex orbitofrontal
PFC : cortex prefrontal
PV : pallidum ventral
SHF : stimulation à haute fréquence
SNc : substance noire pars compacta
SNr : substance noire pars reticulata

INTRODUCTION

Le noyau subthalamique (NST) appartient aux ganglions de la base (GB), un ensemble de structures sous-corticales bien connues pour leur rôle dans le contrôle moteur. Ces structures sont en effet, mises en jeu dans plusieurs pathologies caractérisées par le développement de mouvements anormaux telles que la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington. Les GB sont également impliqués dans les processus cognitifs et motivationnels. Classiquement, les principales structures des GB étudiées pour leurs rôles cognitif et motivationnel sont le noyau accumbens (NAc) et le pallidum ventral (PV) appartenant également au circuit de la récompense. La structure qui nous intéresse, le NST était jusqu'à récemment considérée comme une structure uniquement motrice, formant un simple relais au sein des GB. Cependant, depuis une vingtaine d'années, son implication dans les processus cognitifs et motivationnels a de mieux en mieux été étudiée.

Il a été montré que le NST est impliqué dans le contrôle de l'inhibition (Baunez et coll. 1995 ; Baunez et Robbins, 1997 ; Phillips et Brown, 1999), et que la lésion du NST induisait de l'impulsivité de choix, dans un test de « delay discounting », facilitant le choix en faveur d'une grande récompense retardée face à une petite récompense immédiate (Winstanley et coll. 2005), suggérant un rôle du NST dans la prise de risque. Chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP), la SHF du NST, qui inhibe cette structure, est utilisée pour corriger les symptômes moteurs. Néanmoins, chez certains sujets, la SHF du NST conduit à des effets secondaires non-moteurs tels que le jeu pathologique (JP). A contrario, il a été montré que la SHF du NST permettait de réduire la dépendance de certains patients devenus dépendants à leur traitement dopaminergique ou encore, que la SHF du NST permettait de soigner des personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Mallet et coll. 2002 ; 2008). Ainsi, le rôle du NST dans les processus décisionnels reste mal connu. Le premier objectif de cette thèse a été de mieux comprendre le rôle du NST dans ces processus décisionnels.

Il a également été montré que la lésion du NST avait des conséquences sur les processus motivationnels. En effet, il a été montré que la lésion du NST induisait une augmentation de la motivation pour la nourriture dans divers tests comportementaux (Baunez et coll. 2002). Il était donc logique de considérer que sa lésion augmenterait la motivation quel que soit la récompense. Et pourtant, il a été montré que la lésion ou la stimulation à haute fréquence (SHF) du NST, qui inactive le NST, diminue la motivation des animaux lésés pour la cocaïne tout en augmentant la motivation pour la nourriture (Baunez et coll. 2005 ; Rouaud et coll. 2010). Puisqu'un des enjeux du traitement de la dépendance aux drogues d'abus est de diminuer la motivation des sujets dépendants pour la drogue tout en maintenant leur motivation intacte pour les autres récompenses naturelles, le NST serait une potentielle cible thérapeutique dans le traitement de la dépendance aux drogues d'abus. Le deuxième travail de cette thèse a été de tester si la SHF du NST diminuait la motivation des animaux pour d'autres drogues d'abus

comme l'héroïne, ainsi que teste les effets curatifs de la SHF du NST sur un modèle de ré-escalade de prise d'héroïne chez le rongeur.

Il a enfin été montré que les neurones du NST codaient des informations liées à la récompense (Teagarden et Rebec, 2007 ; Darbaky et coll. 2005 ; Lardeux et coll. 2009 ; 2013 ; Espinosa-Parrilla et coll. 2013), ainsi que des informations liées aux erreurs d'exécution (Lardeux et coll. 2009 ; 2013 ; Aron et Poldrack, 2006). En effet, le NST reçoit des projections directes des structures du circuit de la récompense et est directement relié au cortex préfrontal (Chudasama et coll. 2003 ; Haynes et Haber, 2013) impliqué dans le contrôle de l'inhibition. Afin de mieux comprendre le rôle du NST dans ces processus motivationnels et décisionnels, nous avons enregistré l'activité des neurones du NST chez l'animal libre de ses mouvements dans des tâches spécifiques de comportement opérant permettant à la fois d'étudier l'activité du NST dans le traitement des informations motivationnels et du contrôle de l'exécution.

Au cours de cette thèse nous avons donc essayé de mieux comprendre le rôle du NST dans les processus motivationnels et décisionnels, à l'aide d'études comportementales, pharmacologiques et d'enregistrements électrophysiologiques de l'activité neuronale du NST chez des rats vigiles réalisant des tests comportementaux. Afin de préciser le rôle du NST dans les processus décisionnels et de préciser les effets mis en jeu lors de sa stimulation, nous avons tout d'abord voulu étudier les effets de la lésion du NST sur la prise de risque d'une part, dans une tâche de choix et, d'autre part, dans un modèle de jeu pathologique. Enfin, afin d'essayer de mieux comprendre les résultats comportementaux, nous avons également étudié la réactivité des neurones du NST aux stimuli incitateurs et dans la phase d'anticipation de différentes récompenses ainsi qu'à leur obtention. Pour cela, dans une première expérience, nous avons développé une tâche permettant d'enregistrer l'activité des neurones du NST pendant ces différentes phases pour deux récompenses et lors du changement des récompenses disponibles. Nous avons voulu savoir si les neurones du NST codaient différemment des composés positifs et aversifs. Dans cette étude, des stimuli lumineux différents prédisaient chacun des récompenses différentes (sucrose 32 %, sucrose 10%, sucrose 4 %) seront présentés soit chacun leur tour de façon aléatoire (2 récompenses, puis 3 récompenses), soit remplacé par une substance aversive (sucrose 4% remplacé par de la quinine), ou bien encore omis. Nous étudierons également l'influence de la dopamine du striatum (dorso-latéral et ventral) sur l'activité du NST.

Dans une première partie, nous rappellerons brièvement les données concernant les ganglions de la base, la motivation, les processus décisionnels et le NST. Dans le premier chapitre sera abordé, brièvement le fonctionnement des GB en détaillant un peu plus la boucle limbique et le rôle des GB dans la prise de décision. Dans un deuxième chapitre nous aborderons quelques rappels sur la motivation et le(s) système(s) de la récompense. Dans le troisième chapitre nous verrons l'anatomie du NST, ses différentes fonctions, notamment dans la motivation et la prise de décision et enfin, ses caractéristiques

électrophysiologiques. Nous présenterons les contributions expérimentales dans la deuxième partie. Dans un premier temps, les études de l'effet de l'inactivation du NST seront abordées, suivies, dans un deuxième temps, par les effets de la SHF sur un modèle de ré-escalade de prise de drogue et, dans un troisième temps, nous étudierons l'activité neuronale du NST. Enfin, nous discuterons des résultats de ces études, des conclusions que l'on peut en tirer et des perspectives dans une troisième et dernière partie.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I. LES GANGLIONS DE LA BASE

I. ANATOMIE ET ASPECTS FONCTIONNELS DES GANGLIONS DE LA BASE

Les Ganglions de la Base (GB) sont un ensemble de structures sous corticales impliquées dans la régulation d'informations sensorimotrices, cognitives et motivationnelles (Alexander et coll. 1986 ; DeLong, 1990 ; Graybiel, 1995 ; Mink, 1996 ; Wichmann et DeLong 1996 ; Graybiel, 2005). Ils forment un réseau neuronal recevant des afférences corticales et renvoyant en retour des projections sur le cortex via le thalamus, formant ainsi une boucle cortico-baso-thalamo-corticale (Albin et coll. 1989 ; Parent et Hazrati 1995a ; Mink, 1996). Les GB sont constitués de plusieurs noyaux : le Striatum (Str) (fait du Noyau Caudé (NC) et du Putamen (Put) chez le primate), le Noyau Accumbens (NAc), l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), le Globus Pallidus (l'homologue du Globus Pallidus externe ou GPe chez le primate), le Pallidum Ventral (PV), le Noyau Entopédonculaire (EP ; homologue du Globus Pallidus interne ou GPi chez le primate), la Substance Noire (SN pars compacta (SNc) et SN pars réticula (SNr)) et le Noyau Subthalamique (NST) ([Figure 1](#)). Les GB font partie du système moteur extrapyramidal qui est impliqué dans la planification et dans l'exécution de stratégies motrices complexes ([voir le paragraphe sur le rôle des GB dans la sélection de l'action](#)), ainsi que dans le contrôle volontaire des mouvements oculaires.

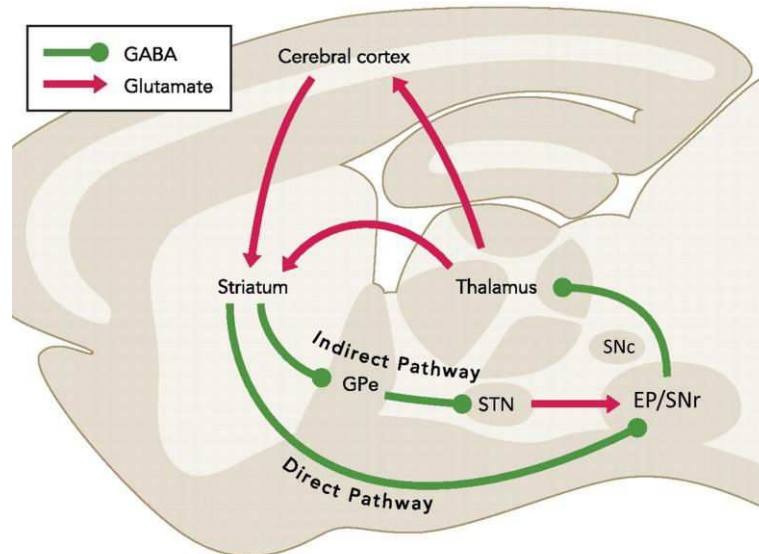


Figure 1 : Organisation des ganglions de la base chez le rat. Schéma en coupe sagittale. Les flèches représentent les connexions anatomiques entre les ganglions de la base. Leur couleur correspond à la nature du neurotransmetteur utilisé : rouge pour le glutamate, vert pour le GABA. GPe, segment externe du globus pallidus ; EP, noyau entopédonculaire (ou segment interne du globus pallidus) ; STN, noyau subthalamique ; SNc, substance noire compacte ; SNr, substance noire réticulée. *Modifié d'après Kravitz et Kreitzer, 2012.*

1.1. Afférences des ganglions de la base

Les GB reçoivent principalement des afférences glutamatergiques corticales, mais également des afférences sous-corticales. En effet, les noyaux intralaminaires du thalamus projettent sur le striatum, mais également sur le NST, le GP et les structures de sortie des GB (Sugimoto et coll. 1983 ; Sadikot et coll. 1992 ; Groenewegen et Berendse, 1994 ; Deschenes et coll. 1996). Toutes les structures des GB reçoivent, de manière plus ou moins importante, des afférences dopaminergiques (qui seront présentées plus loin en détail), sérotoninergiques des noyaux du raphé (Conrad et coll. 1974 ; Palkovits et coll. 1974 ; Bobillier et coll. 1976 ; Dray, 1981 ; Soghomonian et coll. 1987 ; Lavoie et Parent, 1990). Le noyau pédonculopontin (PPN), composé de neurones cholinergiques, innerve également l'ensemble des structures des GB via le faisceau tegmental ventral (Scarnati et coll. 1987 ; Lee et coll. 1988 ; Lavoie et Parent, 1994b, a ; Pahapill et Lozano, 2000).

1.2. Les GB et le traitement de l'information : parallèle ou intégré ?

Deux grands modèles ont été proposés pour expliquer la façon dont les informations sont traitées au sein des GB. Ces deux modèles reposent sur de nombreuses données anatomiques décrivant une organisation en circuits cortico-baso-thalamo-corticaux (Alexander et coll. 1986). Alexander et coll. (1986), à partir de données électrophysiologiques et anatomiques, ont ainsi proposé le modèle de ségrégation fonctionnelle de l'information. D'après ce modèle, il existerait ainsi 5 boucles cortico-baso-thalamo-corticales fonctionnelles séparées, fonctionnant en parallèle : une boucle motrice, une boucle oculomotrice, une boucle limbique et deux boucles associatives : la boucle préfrontale dorsolatérale et la boucle orbito-frontale latérale (Alexander et coll. 1986) ([Figure 2](#)). Chez le rat il existerait 3 boucles fonctionnelles : motrice, associative et limbique. Nous nous intéresserons principalement à la boucle limbique qui traite des processus émotionnels, affectifs et motivationnels, processus motivationnels auxquels je me suis intéressé lors de ma thèse. Cette boucle a pour origine le cortex préfrontal (notamment le cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal), qui envoie ses projections glutamatergiques vers le NAc, et plus spécifiquement un de ses sous-parties, le cœur, et vers le NST. Puis, du NAc la boucle limbique se projette sur le PV qui projette à la fois le NST et le noyau dorso-médian du thalamus. Du thalamus, ces projections se font en retour sur les aires corticales d'origine. Comme son nom l'indique, cette boucle met en jeu le NAc et le PV qui sont deux structures particulièrement impliquées dans le traitement des informations limbiques. Bien qu'appartenant aux GB, le NAc et le PV sont classiquement associés au circuit de la récompense plutôt qu'aux GB dans leur conception motrice classique ([voir le chapitre sur le circuit de la récompense](#)). Il est important de noter que chaque boucle relie le territoire fonctionnel correspondant de chaque structure impliquée. Par exemple, la boucle limbique relie le NAc aux territoires limbiques du pallidum, du NST et des GPi/SN. Dans ce modèle, Alexander et coll. (1986) proposent que seules des aires corticales fonctionnellement reliées convergent au niveau des ganglions de la base. Par exemple, les aires motrices, somato-sensorielles, pré-motrices et motrices supplémentaire

convergeraient au sein de la boucle motrice (Alexander et coll. 1986), par contre les projections en retour, ne se feraient que sur une seule aire corticale.

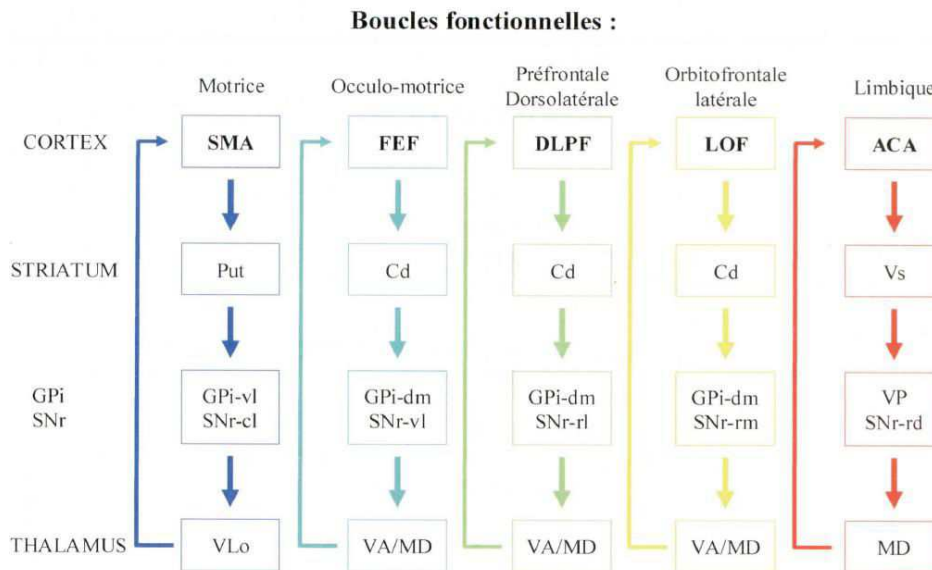


Figure 2 : Modèle d'organisation en parallèles des boucles fonctionnelles des ganglions de la base. Représentation des 5 boucles fonctionnelles : sensori-motrice (motrice, occulo-motrice), associative (préfrontale dorsolatérale et orbito-frontale latérale) et limbique. Les informations liées à chaque territoire fonctionnel ne se rencontrent jamais. Cortex : Cx ; ACA : cingulaire antérieure ; DLPF : préfrontal dorso-latéral ; FEF : champ oculaire frontal ; LOF : orbito-frontal latéral ; SMA : aire motrice supplémentaire ; GPi : globus pallidus interne ; VP : pallidum ventral ; SNr : substance noire pars réticulata ; Thalamus : noyaux : VLo : ventro-latéral ; VA : ventral antérieur ; MD : médio-dorsal ; v : ventral ; l : latéral ; c : caudal ; d : dorsal ; r : rostral ; m : médian. *D'après Alexander et coll. 1986.*

Percheron et coll. (Percheron et coll. 1984 ; Yelnik et coll. 1984 ; Yelnik et coll. 1987 ; François et coll. 1987 ; Percheron et Filion, 1991) ont, quant à eux, proposé que les différentes informations fonctionnelles ne seraient pas ségréguées, mais intégrées au niveau des GB. Ainsi, l'information revenant au cortex serait un mélange de plusieurs modalités fonctionnelles. Cette hypothèse de convergence de l'information est principalement basée sur le fait que le nombre de neurones diminue entre le cortex et le striatum, puis entre le striatum et les structures de sortie des GB (Kemp et Powell, 1971), mais également sur le fait que l'arborisation des neurones pallidaux et nigraux s'étend au-delà d'un seul territoire fonctionnel. Cette arborisation, perpendiculaire aux axones striataux, serait un lieu de convergence des informations provenant des différents territoires fonctionnels (Percheron et coll. 1984 ; Percheron et Filion, 1991 ; Yelnik, 2002). En effet, ces auteurs proposent, que la seule considération de la ségrégation des trajectoires axonales n'est pas suffisante et qu'il faut également prendre en compte l'organisation tridimensionnelle des arborisations dendritiques du GP et de la SNr. Ces arborisations sont orientées à angle droit par rapport aux axones provenant du striatum ce qui peut conduire à la convergence des informations sensorimotrices et associatives. Ainsi, les arborisations d'un seul neurone pallidal par

exemple, peuvent faire des synapses avec plusieurs projections striatales. De plus, les données électrophysiologiques recueillies au niveau des neurones du GP montrent que des neurones du GP, chez un modèle animal parkinsonien ([voir le chapitre sur la maladie de Parkinson](#)), qui habituellement ne répondent aux mouvements que dans une seule direction et uniquement pour le membre contralatéral à la lésion DA, sont capables de répondre aux membres ipsilatéraux et pour plusieurs directions. Ces résultats suggèrent que les neurones des GB qui présentent des propriétés de convergence dans certaines conditions, ici une déplétion DA (Filion et coll. 1988 ; Tremblay et Filion, 1989a, b) ([Figure 3A et 3B](#)).

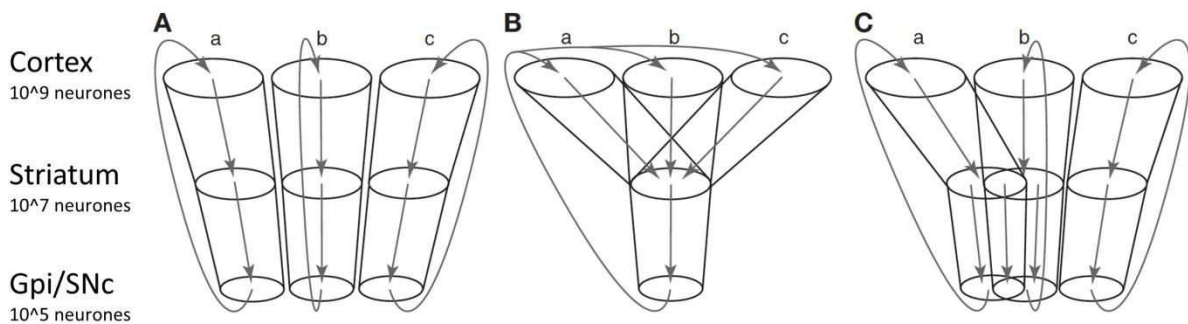


Figure 3: Résumé des différents modèles d'organisation des boucles fonctionnelles des ganglions de la base. Pour chaque modèle le nombre de neurones diminue du cortex jusqu'à la sortie des ganglions de la base. **A** : modèle des boucles parallèles (Alexander et coll. 1986). **B** : modèle des boucles convergentes (Percheron et Filion, 1990). **C** : modèle combiné (Nambu et coll. 2011). Dans le dernier modèle, les boucles fonctionnelles sont organisées en parallèle, mais il existe des zones de convergence d'information entre les différentes boucles.

Cependant, ces deux modèles proposant que les informations au sein des GB soient traitées de manière très différente ont de plus en plus tendance à être réunis. En effet, de nombreuses études mettent en évidence l'existence de traitement de l'information à la fois en parallèle et à la fois de manière convergente soutenant l'hypothèse d'un modèle combiné (Nambu et coll. 2011 ; Haber, 2003) ([Figure 3C](#)). Il existe différents modèles combinés, qu'ils soient fonctionnels, anatomiques ou computationnels, nous ne détaillerons néanmoins que celui développé par Haber et coll. (Haber et coll. 2000 ; Haber, 2003 ; Haber et Knutson, 2010) qui postule que les neurones dopaminergiques permettrait de faire le lien entre les boucles parallèles du modèle d'Alexander (1986). Ce modèle est principalement basé sur les connexions réciproques qu'entretiennent les neurones dopaminergiques de la substance SNc avec le striatum (Haber et coll. 1995 ; Haber et coll. 2000 ; Haber, 2003). Ainsi, le striatum dorso-latéral reçoit la majorité l'innervation dopaminergique, alors que le striatum ventral en reçoit moins. Au contraire, le striatum ventral se projette sur une large partie des neurones dopaminergiques alors que le striatum dorsal se projette sur une région plus limitée (Haber et coll. 2000 ; Haber, 2003). Des données chez le primate ont montré que pour chaque région striatale, il existe une connexion réciproque avec les neurones dopaminergiques formant une boucle fermée et deux connexions non réciproques formant des boucles

ouvertes (Haber et coll. 2000 ; Joel et Weiner 2000 ; Haber, 2003). Ainsi, un groupe donné de neurones dopaminergiques reçoit les projections d'un groupe de neurones striataux sur lesquels il ne projette pas. De la même façon, il projette sur un groupe de neurones striataux qui ne l'innervent pas. Grâce à ces connexions, des informations du système limbique peuvent rejoindre le système moteur par une série de boucles ouvertes striato-nigro-striatales ([Figure 4](#)) (Haber, 2003). Nous verrons dans la [partie 1.5.1](#) qu'une organisation similaire des projections nigro-striées a été décrite chez le rongeur.

L'ensemble de ces modèles permet de mieux comprendre les relations entre les différents territoires fonctionnels des GB et met en évidence des bases anatomiques supportant un rôle d'intégration multifonctionnelle des informations par les GB.

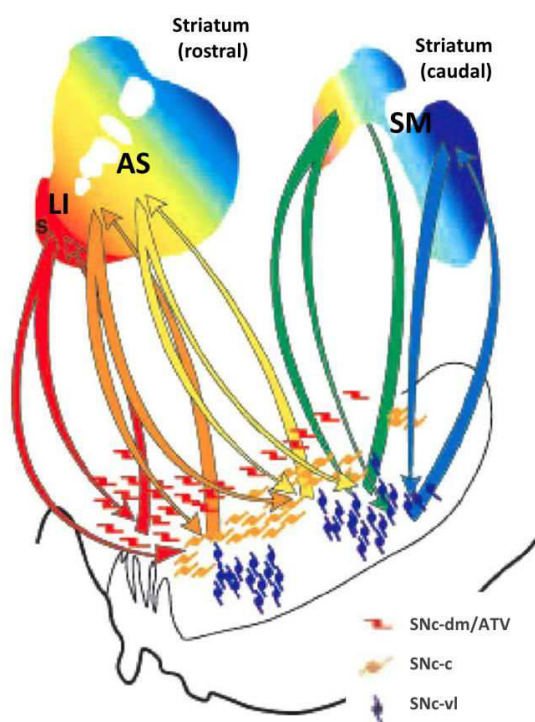


Figure 4 : Organisation en spirales des projections nigro-striatales : transfert de l'information des aires limbiques aux aires motrices. Chaque flèche représente des connexions réciproques et non réciproques entre le striatum et les afférences dopaminergiques du complexe « aire tegmentale ventrale/substance noire compacte » (ATV/SNc). Le striatum limbique (LI) projette sur la partie dorso-médiane de la SNc et de l'ATV (SNc-dm/ATV) dont il reçoit les afférences (connexions réciproques), mais également sur la partie ventrale de la SNc (SNc-c) qui innerve le striatum associatif (AS) (connexions non-réciproques). Le AS projette sur la SNc-c dont il reçoit des afférences (connexions réciproques) mais également sur la partie ventro-latérale de la SNc (SNc-vl) qui projette sur le striatum sensorimoteur (SM) (connexions non réciproques). Les différentes couleurs indiquent la provenance corticale des informations : rouge = cortex préfrontal ventro-médian ; orange = cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur ; jaune = cortex préfrontal dorso-latéral ; vert et bleu = cortex moteur et pré-moteur. *Modifié d'après Haber, 2003.*

1.3. Le fonctionnement des boucles cortico-baso-thalamo-corticales

Le modèle schématique du fonctionnement des GB élaboré par Albin et coll. (1989) s'appuie essentiellement sur l'organisation de la boucle motrice. Ce modèle, proposé avant que la voie hyperdirecte soit mise en évidence par Nambu, repose sur le principe que le striatum est la principale structure d'entrée des GB. En effet, il reçoit de nombreuses afférences excitatrices glutamatergiques corticales et les transmet aux structures de sortie (EP et SNr) via deux voies : la voie « directe » et la voie « indirecte » (Albin et coll. 1989 ; Alexander et Crutcher, 1990 ; Graybiel, 1990 ; Gerfen, 1992). La voie « directe » est constituée par la connexion directe entre le striatum et les structures de sortie, tandis que la voie « indirecte » est composée d'une série de connexions : le striatum projette sur le GP qui lui-même projette sur le NST qui contrôle les structures de sortie des GB. Les structures de sortie (l'EP/GPi et la

SNr) se projettent ensuite sur le thalamus ventro-médian (noyaux ventro-antérieur et ventro-latéral chez le primate), qui projette sur le cortex (DeLong, 1990). Les structures de sortie projettent également vers d'autres structures (Parent et coll. 1995a) telles que le noyau pédonculopontin qui, en plus d'avoir des projections sur le NST, projette sur la formation réticulée du tronc cérébral, assurant ainsi un lien entre les GB et la moelle épinière. Il est important de noter que les deux voies « directe » et « indirecte » sont issues de deux populations différentes de neurones épineux moyens striataux (Alexander et coll. 1990). Ainsi, les neurones striataux de la voie directe, sur lesquels se trouvent principalement des récepteurs dopaminergiques de type D1 ([voir le paragraphe sur la dopamine et ses récepteurs](#)) (Gerfen et coll. 1990 ; 1995), expriment du GABA et co-expriment des peptides : la substance P et la dynorphine qui sont tous les trois inhibiteurs. Ces neurones ont donc un effet inhibiteur sur les neurones des structures de sortie (GPi/EP et SNr). Les neurones des structures de sortie utilisant le GABA comme neurotransmetteur, le résultat est une activation de la voie thalamo-corticale glutamatergique excitatrice (par diminution du contrôle inhibiteur exercé par les structures de sortie sur le thalamus). Les neurones striataux moyens épineux à l'origine de la voie indirecte expriment en majorité des récepteurs dopaminergiques de type D2 (Gerfen et coll. 1990 ; 1995). Ces neurones expriment du GABA et co-expriment la metenképhaline un autre peptide qui inhibent tous les deux le GP. Le GP étant GABAergique, exerce un contrôle inhibiteur sur le NST, conduisant à une activation du NST. Puisque le NST est glutamatergique il permet l'activation des structures de sortie qui résulte donc en une inhibition de la voie thalamo-corticale. Comme indiqué précédemment, ce n'est que plus récemment qu'une troisième voie a été mise en évidence. Il s'agit de la voie « hyperdirecte » connectant les cortex sensorimoteur et préfrontal directement au NST (Nambu et coll. 1996 ; 2002 ; 2011 ; Chudasama et coll. 2003 ; Haynes et Haber, 2013) ([Figure 5](#)), positionnant ainsi le NST comme une autre structure d'entrée des GB et soulignant sa possible implication dans des processus frontaux qui seront détaillés dans la partie consacrée au NST spécifiquement.

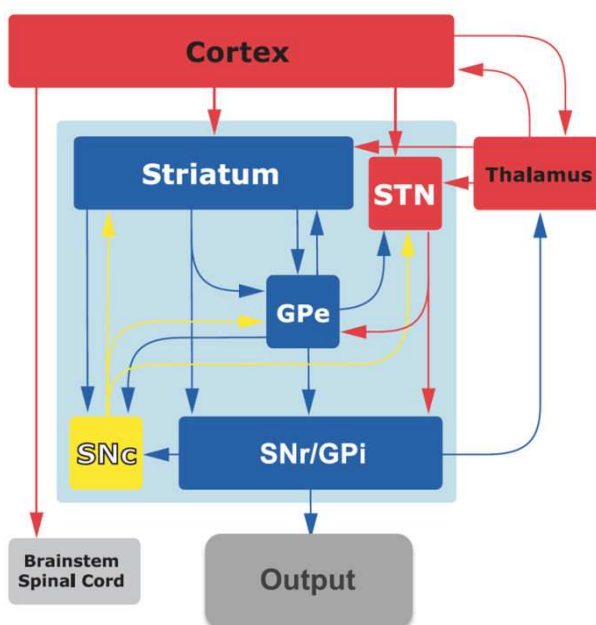


Figure 5 : Connexions anatomiques simplifiées des ganglions de la base. Le cortex et le thalamus sont les deux principales sources d'informations des ganglions de la base. Les informations y sont traitées, puis le résultat est transmis aux structures de sortie des (SNr/Gpi ou EP) qui projettent en retour vers le cortex via le thalamus. Les différents neurotransmetteurs impliqués sont le GABA (bleu), la dopamine (jaune) et le glutamate (rouge). *Modifié d'après Tepper et coll. (2007).*

Si ce modèle schématique permet de bien expliquer les symptômes moteurs de certaines maladies comme la maladie de Parkinson (MP), il faut savoir que l'organisation des GB est plus complexe que ne le laisse présager le schéma classique des GB et qu'il existe de nombreuses interactions entre les différentes structures des GB. En effet, il a été montré que les neurones du globus pallidus (GP/GPe) qui projettent sur le NST, projettent également et directement sur les structures de sortie des GB (EP/GPi et SNr) (Parent et Hazrati, 1995b ; Smith et coll. 1998). Ces neurones projettent également sur le striatum, au niveau des interneurones parvalbumine-positifs, ce qui lui permet d'exercer un rétrocontrôle sur ces interneurones (Kita et Kita, 1994 ; Bevan et coll. 1998). Le GP reçoit également des afférences issues de l'EP (Fink-Jensen et Mikkelsen, 1991) et pourrait également avoir un rôle intégrateur, puisque les afférences issues du striatum et du NST convergent à son niveau (Parent et coll. 1995b ; Smith et coll. 1998). Les neurones du NST et du GP forment des contacts synaptiques convergents sur les neurones des structures de sortie des GB. De plus, les neurones qui convergent au niveau des structures de sortie des GB sont connectés de manière réciproque, permettant ainsi une régulation fine de l'activité des structures de sortie des GB (Shink et coll. 1996 ; Smith et coll. 1998). Au niveau du striatum, les neurones épineux, à l'origine des voies directe et indirecte, présentent de nombreuses collatérales qui permettent une connexion étroite entre ces deux voies (Yung et coll. 1996). Les neurones épineux étant GABAergiques, ces interconnexions ont longtemps été interprétées comme permettant une inhibition mutuelle entre neurones épineux. Cependant, peu de travaux permettent de soutenir cette théorie et les interactions entre neurones épineux pourraient être réalisées par l'intermédiaire des neuropeptides plutôt que par l'intermédiaire du GABA (Kita et coll. 1990 ; Smith et coll. 1998). Enfin, il faut savoir que les neurones du NST et du GP forment des projections organisées de façon topographique et projettent sur l'EP/GPi de façon également topographique (Shink et coll. 1996 ; Smith et coll. 1998). Ces projections sont organisées de manière hautement spécifique. Cependant, en plus de ces connexions homologues il existerait également des projections non-homologues (Shink et coll. 1996 ; Joel et Weiner, 1997). En particulier, le territoire associatif du GP innerverait les territoires moteur et limbique du NST en plus du territoire associatif. De plus, les dendrites des neurones du NST s'étalent sur de grandes régions du NST, ce qui suggère que des informations provenant de différentes régions fonctionnelles du GP, mais aussi du cortex, pourraient converger au niveau du NST (Yelnik et Percheron, 1979 ; Haynes et Haber, 2013). Ainsi, au niveau du complexe NST-GP il existe des boucles fermées et des boucles ouvertes permettant l'intégration de l'information (Joel et coll. 2000).

1.4. La dopamine et les neurones dopaminergiques

La dopamine (DA) est un neurotransmetteur synthétisé principalement dans la SNc et l'ATV, localisés dans le mésencéphale. La DA est synthétisée à partir de la tyrosine, un acide aminé, grâce à deux enzymes : la tyrosine hydroxylase, transformant la tyrosine en L-DOPA, puis par la DOPA-décarboxylase

assurant la décarboxylation de cette dernière pour donner la DA ([Figure 6](#)). La DA est libérée dans la fente synaptique par exocytose et agit via sa fixation sur des récepteurs dopaminergiques situés au niveau postsynaptiques. La DA va agir sur deux familles de récepteurs couplés à des protéines G : la famille des récepteurs de type D1 (récepteurs activateurs), comprenant les sous-types D1 et D5, couplés à une protéine Gs qui augmente l'activité de l'adénylate cyclase (une enzyme impliquée dans la régulation des voies cellulaires) et la famille des récepteurs de type D2 (récepteurs inhibiteurs), comprenant les sous-types D2, D3, D4, couplés à une protéine Gi qui diminue l'activité de l'adénylate cyclase. L'activation de la protéine Gs entraîne la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui va conduire à une cascade de réactions aboutissant à la dépolarisation membranaire, facilitant le passage des potentiels d'action (PA). L'activation de la protéine Gi, va, au contraire, induire une hyperpolarisation membranaire, bloquant le passage des PA. Après avoir agi, la DA libérée est re-captée par les neurones dopaminergiques présynaptiques grâce à des transporteurs sélectifs de la DA : les DAT (« Dopamine Active Transporter »). Les neurones dopaminergiques sont principalement localisés au niveau de l'ATV et de la SNc, nous détaillerons les projections de ces neurones dans le paragraphe « 1.4.4. », ci-dessous, sur le système dopaminergique méso-cortico-limbique.

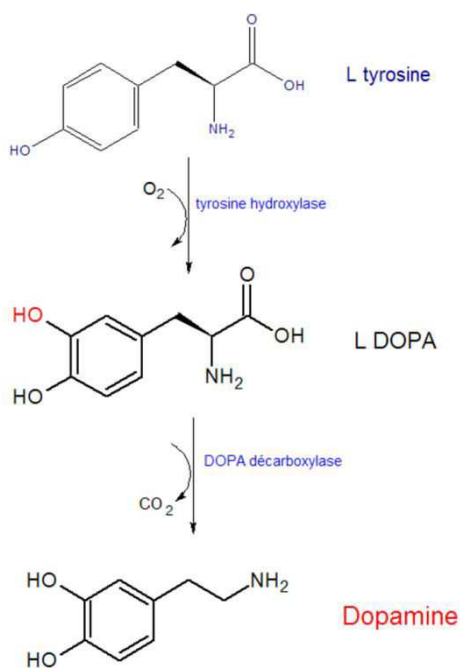


Figure 6 : Synthèse de la dopamine (DA). La dopamine est synthétisée dans les neurones à partir de la tyrosine d'origine circulante. La réaction est assurée par deux enzymes : la tyrosine hydroxylase, une enzyme permettant la production de L-DOPA, puis par la DOPA-décarboxylase assurant la décarboxylation de la L-DOPA pour aboutir à la dopamine.

1.5. L'innervation dopaminergique des ganglions de la base

Au niveau du striatum, les interneurons cholinergiques expriment les récepteurs D2 et D5 (de la famille des récepteurs D1), et les récepteurs de type D2 sont présents sur les terminaisons

glutamatergiques d'origine corticale (Chesselet, 1984 ; Le Moine et coll. 1990). De plus, la ségrégation des récepteurs dopaminergiques sur les neurones épineux moyens n'est pas aussi stricte que celle présentée dans le schéma classique. Ainsi, il semblerait que, si la majorité des neurones épineux n'exprime qu'un type de récepteurs, d'autres co-expriment les récepteurs D1 et D2 et pourraient avoir une importance fonctionnelle majeure (Surmeier et Kitai, 1994 ; Surmeier et coll. 1996). L'ensemble des autres structures des GB exprime également des récepteurs DA, mais dans des proportions différentes suivant la structure (Ariano et coll. 1992 ; 1993 ; Huang et coll. 1993 ; Levey et coll. 1993 ; Sesack et coll. 1994). Nous ne détaillerons que les récepteurs à la DA pour le NST ([voir le paragraphe sur le NST](#)).

1.5.1. Le système dopaminergique nigro-strié

Chez le rat et le singe, les neurones dopaminergiques de la SNc projettent sur le striatum et reçoivent en retour les projections striatales. Nous ne détaillerons dans ce paragraphe que le système nigro-striatal du rat. Néanmoins, il faut savoir que s'il existe des différences dans ce système entre les primates non-humains et les rongeurs, l'organisation générale et le fonctionnement qu'il supporte restent néanmoins similaires.

Les projections dopaminergiques sur le striatum : Des études montrent que le système DA est divisé en deux groupes distincts projetant sur la partie ventrale ou dorsale du striatum (Anden et coll. 1964 ; Dahlstrom et Fuxe, 1964). D'autres études montrent également que les projections DA sur les parties motrices et associatives du striatum proviennent de différentes populations de neurones DA (Fallon et Moore, 1978 ; Guyenet et Aghajanian, 1978 ; Nauta et coll. 1978 ; Beckstead et coll. 1979 ; Albanese et Minciacchi, 1983 ; Staines et Fibiger, 1984 ; Gerfen et coll. 1987 ; Deutch et coll. 1988 ; Groenewegen et coll. 1991 ; Brog et coll. 1993 ; Hanley et Bolam, 1997). Ainsi, la SNc latérale projette majoritairement sur le striatum moteur alors que la SNc médiale projette principalement sur le striatum associatif et de manière moindre sur le striatum limbique. Les projections striatales sur la SNc : En retour, les projections du striatum sur la SNc sont également organisées de manière topographique. Ainsi, la partie limbique du striatum et plus particulièrement le NAc projette sur la partie dorsale de la SNc alors que l'ensemble des trois régions fonctionnelles du striatum projette sur la partie ventrale de la SNc. Il existe ainsi, deux, voire trois connexions réciproques entre les différentes parties du striatum avec les neurones DA des différentes parties de la SNc formant des boucles fermées, mais également des boucles ouvertes entre le striatum et les parties dorsale ou ventrale de la SNc (Joel et Weiner 2000). Grâce à ces connexions, des informations du système limbique peuvent rejoindre le système moteur par une série de boucles ouvertes striato-nigro-striatales, chez le rat (Joel et Weiner 2000 ; Joel et coll. 2000) de façon assez similaire à ce qui a été décrit plus haut chez le singe par Haber et coll. (2003). Il faut néanmoins savoir que l'ATV projette sur ce système nigro-strié par l'intermédiaire du NAc (Beckstead et coll. 1979). Dans la MP, c'est ce système

dopaminergique nigro-strié qui est touché en premier et dont la dégénérescence sera étudiée par l'ensemble des modèles de la MP que nous allons évoquer plus bas ([voir le paragraphe sur la MP](#)) ([Figure 7](#)).

1.5.2. Système dopaminergique méso-cortico-limbique

Le système méso-cortico-limbique ([Figure 7](#)) est constitué des projections dopaminergiques de l'ATV (A10) (Simon et coll. 1979 ; Swanson, 1982 ; Cami et Farre, 2003 ; Feltenstein et See, 2008 ; Oades et Halliday, 1987) sur des structures sous-corticales : le NAc, le PV, l'amygdale, l'hypothalamus latéral, l'hippocampe, le septum (circuit méso-limbique) et sur des structures corticales : le cortex préfrontal (PFC), le cortex orbito-frontal (OFC) et le cortex cingulaire (ACC) (circuit méso-cortical). Ce système est à la base du système de la récompense que nous détaillerons plus loin. Le système méso-cortico-limbique est crucial pour le traitement des récompenses et des comportements dirigés vers le but (Schultz, 1998 ; Wise, 2004). En effet, il permet de renforcer les comportements indispensables à la survie et empêcher ceux pouvant porter préjudice à l'organisme et la plupart des drogues d'abus vont agir sur ce système en augmentant la libération de DA par l'ATV dans l'ensemble de ses sites de projection (Di Chiara et Imperato, 1998). Nous verrons plus loin, le rôle de l'héroïne sur ce système ([voir le paragraphe sur l'héroïne](#)).

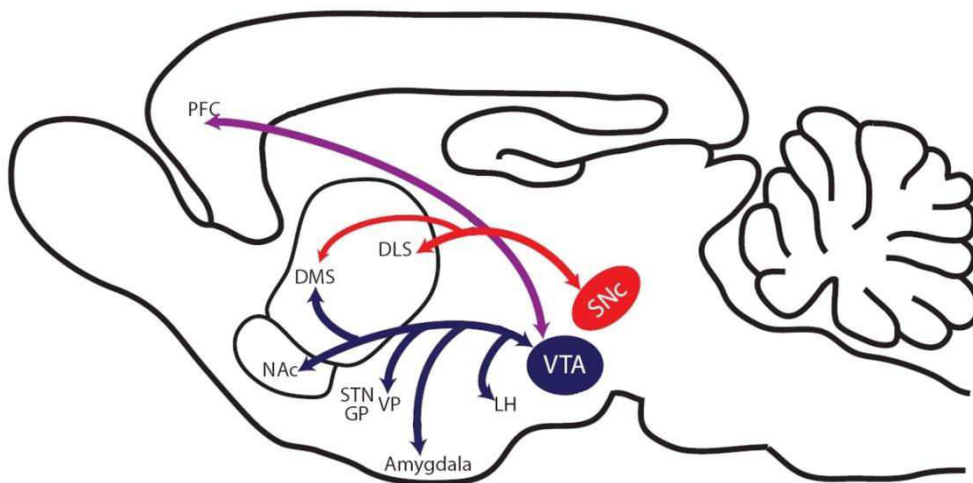


Figure 7 : Les systèmes dopaminergiques. **Système nigro-strié :** Projections nigro-striatales (rouge) : les neurones dopaminergiques de la SNc projettent sur les striatum dorsal médian (DMS) et latéral (DLS). **Système méso-cortico-limbique :** Projections méso-limbiques (bleu) : les neurones dopaminergiques de la VTA projettent sur les structures impliquées dans le traitement des informations limbiques (NAc, VP, LH, Amygdale, STN, GP). Projections méso-corticales (violet) : les neurones dopaminergiques de la VTA projettent sur le PFC. SNc, substance noire compacte ; VTA, aire tegmentale ventrale ; NAc, noyau accumbens ; STN, noyau subthalamique ; GP, globus pallidus ; VP, pallidum ventral ; LH, hypothalamus latéral.

1.6. Pathologie du système dopaminergique : La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par un ensemble de symptômes moteurs regroupant de l'akinésie/bradykinésie, une rigidité musculaire et un tremblement de repos auxquels peut s'ajouter une instabilité posturale. Ces symptômes moteurs peuvent s'accompagner de troubles cognitifs (Pillon et coll. 2003). La MP est principalement caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc (système nigro-strié) entraînant, via une diminution du taux de DA, une réduction de l'activité des neurones striataux de la voie directe et une augmentation de l'activité des neurones striataux de la voie indirecte. Le GPe est donc théoriquement plus inhibé, ce qui conduit à une augmentation d'activité du NST et donc à une inhibition accrue des voies thalamo-corticales, entraînant le ralentissement moteur et des troubles du mouvement caractéristiques de la MP (Figure 8).

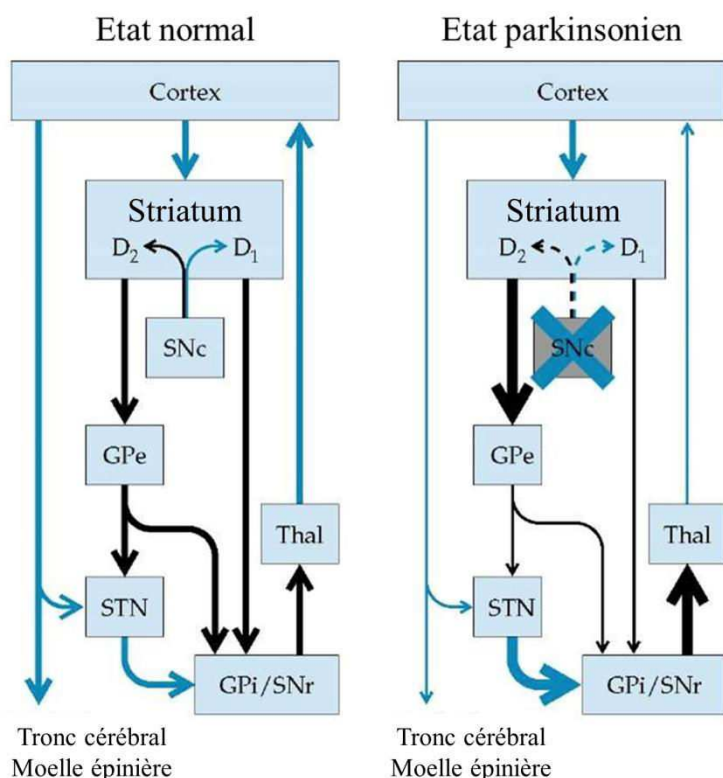


Figure 8 : Modification de la connectivité des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson. Dans l'état normal, le putamen reçoit les afférences des aires corticales somato-sensorielles (flèches bleues : activation) et communique avec les structures de sortie (globus pallidus interne : GPi/ substance noire réticulée : SNr) à travers la voie directe et à travers la voie indirecte via le globus pallidus externe (GPe) et le noyau subthalamique (STN). Chacune de ces deux voies est régulée par la dopamine au niveau du striatum qui inhibe la voie indirecte (via les récepteurs D₂) et active la voie directe (via les récepteurs D₁). Dans la maladie de Parkinson (MP), la déficience en dopamine entraîne l'augmentation de l'activité inhibitrice du putamen sur le GPe (flèche noire : inhibition) et suractive le STN. A son tour, l'hyperactivité du STN va surexciter les sorties des ganglions de la base (GPi/SNr) qui va sur-inhiber les projections thalamo-corticales et bloquer les mouvements. L'épaisseur des flèches traduit la force de la connexion : trait fin = activité réduite ; trait épais = activité augmentée ; traits en pointillés = perte des efférences dopaminergiques. VL : thalamus ventro-lateral ; Thal : thalamus.

Le principal responsable de la mort cellulaire des neurones DA dans la MP serait l'accumulation anormale de protéines mal repliées formant les corps de Lewy aboutissant à un stress cellulaire. Cependant, l'origine exacte de cette maladie reste encore inconnue. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer l'origine de la MP tels que le stress oxydatif, des mitochondries défectueuses, un stress protéolytique ou encore une origine neuro-inflammatoire, pour la forme la plus commune de la maladie. Plus récemment, il a été mis en évidence des formes familiales (génétique) de la MP, correspond à 10-15% des formes de la MP. Ces dernières permettent d'envisager la mise en place de nouveaux modèles génétiques de la maladie. Nous traiterons des modèles animaux de la MP dans le paragraphe suivant.

1.6.1. Les modèles animaux de la MP

Pour étudier cette maladie, il existe différents modèles visant à détruire partiellement les neurones dopaminergiques chez l'animal. Pour cela, il est possible de cibler différentes structures comme la SNc, le faisceau médian de mésencéphale (ou « medial forebrain bundle » « mfb ») contenant les projections des neurones dopaminergiques issus de la SNc et projetant sur le striatum, ou encore le striatum. Ces modèles se basent principalement sur l'action de toxines et de modèles animaux génétiques reproduisant différents symptômes de la MP. Si ces modèles ciblent spécifiquement le système dopaminergique nigro-strié, ils ne reproduisent jamais complètement le phénotype de la MP. Il est donc important de prendre en compte leurs avantages et leurs inconvénients lors de leur mise en place. Nous traiterons principalement des différentes catégories de modèles, de leurs avantages et de leurs limites.

Les modèles génétiques

Les principaux modèles génétiques d'animaux se font chez les rongeurs (majoritairement chez la souris et peu chez les rats). Ces modèles se basent sur des mutations de différents gènes entraînant soit un stress oxydatif, soit la mise en place de protéines cytosoliques males repliées (alpha-Synucléine, LRRK2, PINK1, DJ-1, Parkin, MitoPark). Ces modèles visent, soit à mettre en évidence l'origine de la formation des corps de Lewy (alpha-Synucléine), soit à entraîner un stress oxydatif, conduisant tous les deux à la mort des neurones DA (LRRK2, PINK1, DJ-1, Parkin, MitoPark). Néanmoins, si peu de ces modèles ne permet de mettre en évidence la formation de corps de Lewy, une autre limite à ces modèles est qu'ils provoquent une lésion du système DA nigro-strié très peu reproductible.

Les modèles pharmacologiques

Il existe également un modèle pharmacologique de la MP utilisant l'halopéridol. Au niveau des neurones épineux moyens du striatum, l'halopéridol agit majoritairement en tant qu'antagoniste des récepteurs D2 bloquant principalement la voie directe et induisant une rigidité musculaire (catalepsie). Ce modèle a pour but de reproduire les difficultés que les patients parkinsoniens ont à initier un mouvement (bradykinésie). L'avantage de ce modèle est qu'il est facile et rapide à mettre en place, une simple injection intra-péritonéale suffit, les effets moteurs ayant lieu au bout d'une heure. Néanmoins, l'halopéridol injecté en intra-péritonéal, n'agit pas spécifiquement au niveau du système nigro-strié, et touche aussi bien le système le système méso-cortico-limbique.

Les modèles toxicologiques

Les principales toxines utilisées pour dégrader les neurones DA ont pour rôle de bloquer la chaîne respiratoire de la mitochondrie et/ou de déclencher la formation de radicaux libres, tous deux conduisant à l'apoptose cellulaire.

Injection systémique

Le MPTP

Le 1-Méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) qui agit sous sa forme (MPP+) découvert par Langston et coll. (1983), cette molécule est injectée de manière systémique chez le singe car elle est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle sera ensuite métabolisée en ion 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP+) qui sera entrera dans les neurones DA de la SNc grâce aux DAT, où elle bloquera le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette molécule peut également être injectée chez le rongeur, principalement chez la souris, car les rats présentent une résistance à cette molécule. Le principal inconvénient de ce modèle est qu'il n'entraîne pas la mise en place de corps de Lewy.

La roténone

Dans les années soixante, le MMP+ (utilisé sous le nom de cyperquat) a été utilisé en tant qu'herbicide. En outre, de récentes études montrent que les personnes ayant été exposées de manière chronique aux pesticides présentent un risque supérieur de développer la MP. De ces conclusions sont nés des modèles de la MP utilisant des pesticides (ex : roténone) afin de détruire les neurones DA (Betarbet et coll. 2000). La roténone par exemple est un composé liposoluble qui franchit facilement la BHE et entre dans les neurones DA sans utiliser les DAT. La roténone agit en bloquant le complexe I de la chaîne respiratoire de la mitochondrie, entraînant la synthèse massive de radicaux libres (ROS) conduisant à la mort cellulaire. Il existe néanmoins plusieurs limites à cette molécule. En effet, l'injection de roténone entraîne une grande variabilité de lésions nigro-striées qui sont rarement reproductibles et standardisables. De plus, cette molécule entraîne un fort taux de mortalité à cause de sa toxicité dans de nombreux autres organes comme le cœur, le foie, les reins ou le tractus digestif. Enfin, la roténone n'est pas très spécifique et elle entraîne la dégénérescence d'autres populations neuronales dans les GB, conduisant à des modèles parkinsoniens atypiques.

Injection locale

La 6-OHDA

Historiquement, c'est l'injection de 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) dans la SNc qui fut la première technique utilisée visant à reproduire la lésion du système DA nigro-strié, typique de la MP (Ungerstedt, 1968 ; Ungerstedt et Ljungberg, 1974). Les effets biologiques de la 6-OHDA ayant été décrits quelques années plus tôt par Porter et coll. (1963) qui l'ont découvert. En effet, la 6-OHDA est un analogue hydroxylé de la DA. Il agit de manière spécifique sur les neurones DA car elle est captée par les neurones DA au niveau des DAT. Au niveau du corps cellulaire, la 6-OHDA va être dégradée et produire un radical hydroxyle et va agir au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries (Glinka et coll. 1997). Ces deux modes d'action aboutissent à l'apoptose cellulaire, entraînant ainsi une dégénérescence des neurones dopaminergiques, caractéristique de la MP. La 6-OHDA ne traverse pas la BHE, il est donc nécessaire de l'injecter directement au niveau du système nigro-strié : dans la SNc, dans le mfb (Ungerstedt et Ljungberg, 1974) ou comme il l'a été proposé plus récemment dans le striatum (Sauter et Oertel, 1994). Seules les lésions unilatérales de la SNc et du mfb sont utilisées puisque les lésions bilatérales conduisent à de l'adipsie et de l'aphagie, entraînant la mort des animaux (Sakai et Gash, 1994). Les modèles avec une lésion unilatérale complète dans le mfb ou la SNc sont caractérisés par une dégénérescence des neurones DA supérieure à 90%. L'avantage de ce modèle c'est que l'hémisphère contralatéral à la lésion peut servir de contrôle.

Un autre type de modèle a été développé en injectant la 6-OHDA au niveau du striatum de manière bilatérale (Berger et coll. 1991 ; Cadet et coll. 1991 ; Sauer et Oertel, 1994). Ce modèle est moins invasif car la 6-OHDA ne touchent principalement que les neurones DA afférents au striatum et n'entraîne qu'une perte de 50-70% des neurones DA de la SNc. Un autre avantage de cette technique est qu'elle évolue sur une période de 4 à 6 semaines fournissant un modèle de dégénérescence nigro-striée progressif, ce qui correspond plus à ce qui se passe chez les patients parkinsoniens (Blandini et coll. 2007). Ce modèle est également hautement reproductible ce qui est très important pour l'étude des effets neuro-protecteurs de différents composés. Ce modèle n'entraîne également pas ou très peu de mortalité. C'est l'ensemble de ces avantages qui nous a conduit à choisir ce modèle pour notre dernière expérience ([voir l'expérience 4 dans la partie Résultats](#)).

Les effets de la 6-OHDA sur le comportement

Les premiers effets rapportés par l'injection bilatérale de 6-OHDA dans le striatum ont été moteurs. En effet, il a été montré que cette lésion augmentait le temps de réaction chez les rats (Amalric et Koob, 1987 ; Amalric et coll. 1995 ; Baunez et coll. 1995 ; Breyse et coll. 2002 ; Smith et coll. 2002). Cette tâche consiste à faire appuyer un rat sur un levier jusqu'à ce qu'un signal lumineux apparaisse, signifiant qu'il doit le relâcher le plus rapidement possible. Les augmentations de temps de réaction retrouvées dans cette tâche suggèrent que la lésion bilatérale du striatum induise des déficits dans la planification motrice. Au niveau cognitif, il a été suggéré que les animaux avec ce type de lésion pouvaient avoir des troubles attentionnels. En effet, il a été montré que la diminution de l'intensité

lumineuse du stimulus n'entraînait pas de changement de temps de réaction chez les animaux lésés, contrairement aux animaux contrôles (Couturière et coll. 2005).

1.6.2. Traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson : la L-DOPA

Le principal traitement médicamenteux utilisé chez l'homme pour compenser les effets de la perte des neurones DA est l'administration d'agents dopaminergiques. Dans un premier temps, on prescrit un précurseur de la DA, la L-DOPA, capable de traverser la BHE. Cependant, avec le temps, la L-DOPA a de moins en moins la capacité d'être métabolisée par les neurones dopaminergiques restants car leur nombre ne cesse de décroître avec la maladie et l'augmentation progressive des doses de L-DOPA entraîne l'apparition de dyskinésies (qu'on appelle dyskinésies induites par la L-DOPA). Afin de retarder ces effets secondaires de la L-DOPA, on prescrit également d'autres agonistes DA. Il faut également noter que certains patients peuvent développer une addiction à leur traitement de substitution, on parle de syndrome de dérégulation dopaminergique ou SDD (Witjas et coll. 2005).

1.6.3. Le traitement de la maladie de Parkinson par la stimulation à haute fréquence

Une solution aux effets secondaires liés à ces agents dopaminergiques est l'utilisation de la stimulation à haute fréquence (SHF, voir encart plus bas pour les détails sur son fonctionnement) du NST. En effet, la SHF permet de rétablir le fonctionnement des GB en inactivant le NST, ce qui inactive la voie indirecte qui jusque-là bloquait les sorties des GB. Bien que les mécanismes d'action de la SHF ne soient encore pas très bien compris (voir encart sur la SHF ci-dessous), cette technique est utilisée depuis les années 1990 et semble très prometteuse pour soigner d'autres troubles pathologiques comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Mallet et coll. 2002 ; 2008) par exemple. Dans la MP de 3% à 8% des patients développent des troubles dits de « jeu pathologique » (JP, [voir le paragraphe sur la prise de décision pathologique](#)), un trouble du contrôle de l'impulsivité caractérisé par une propension excessive à la prise de risque et souvent associés au traitement dopaminergique de ces patients. Des études neurophysiologiques montrent que le JP est défini par des déficits dans le contrôle de l'inhibition, les fonctions exécutives complexes, l'attention et la prise de décision. Nous aborderons plus loin l'implication des GB et celle du NST dans le JP.

La Stimulation à Haute Fréquence (SHF) : Dans le modèle classique des GB, la SHF du NST chez les patients parkinsoniens conduit au rétablissement de l'équilibre entre les voies directe et indirecte, permettant un retour quasi normal du contrôle moteur. Puisque la SHF diminue l'influence de la voie indirecte l'hypothèse a été faite que la SHF inhibe l'activité du NST. Cependant, l'effet de la SHF reste encore mal connu.

In vitro, il a été montré que l'application pendant 1 min de la SHF (100-250 Hz) sur des neurones du NST les rendait silencieux jusqu'à 6 min après l'arrêt de la stimulation (Beurrier et coll. 2001). Sur des tranches de cerveau déplétées en DA avant le prélèvement, il a été montré que la SHF du NST supprimait l'ensemble des activités spontanées du NST (tonique, irrégulières et en bouffées), pour imposer un nouveau patron de décharge sous forme de bouffées de potentiels d'action de la même durée que celle de la stimulation (Garcia et coll. 2003). Les auteurs suggèrent que c'est en bloquant l'activité anormale au niveau du NST et dans les GB que la SHF permet d'avoir des effets bénéfiques sur les symptômes moteurs de la MP.

Chez le rat anesthésié, il a été montré que la SHF du NST entraînait une inhibition de la SNr et de l'EP (GPi chez le primate) et une activation du GP (GPe), suggérant une inhibition des sorties des GB (Benazzouz et coll. 1995). Ces auteurs ont également suggéré que la SHF du NST pouvait également restaurer une activité motrice normale chez les patients parkinsoniens en stimulant directement les neurones DA de la SNc (Benazzouz et coll. 2000). Il a été montré chez le rat normal ou parkinsonien, anesthésié, que la SHF du NST inhibait l'activité de la majorité des neurones du NST à la fois au niveau de son activité électrophysiologique qu'au niveau de son expression génétique (ARNm) (Tai et coll. 2003). Une autre étude chez le rat, utilisant la technique de micro-dialyse, a montré que la SHF du NST entraînait une augmentation de GABA uniquement dans la SNr de manière proportionnelle à la fréquence de stimulation utilisée (de 60 à 350 Hz) alors que la quantité de glutamate augmentait dans le GP/GPe et la SNr, mais uniquement jusqu'à la fréquence de 130 Hz, pas au-delà (Windels et coll. 2003). Ces résultats suggèrent que la SHF du NST conduit à une inhibition de la SNr. Afin d'expliquer cette augmentation de GABA dans la SNr, il a été fait l'hypothèse d'une action indirecte de la SHF mettant en jeu soit l'activation du GP, soit les fibres GABAergiques traversant le NST (Parent et coll. 2001) provenant du striatum ou du GP/GPe.

Chez le primate non-humain, Anderson et coll. (2003) ont montré que la SHF du GPi inhibait l'activité du thalamus, suggérant un rôle activateur de la SHF sur le GPi. Hashimoto et coll. (2003) ont également montré que la SHF du NST augmentait l'activité du GPe et du GPi, chez le singe.

Chez des patients atteints de la MP, il a également été montré que la SHF, à partir de 40 Hz, diminuait la fréquence de décharge des neurones du NST tout en augmentant leurs décharges en bouffées (Welter et coll. 2004). Une autre étude montre, cependant, que la SHF du NST augmente la fréquence de décharge des neurones de la SNr chez des patients parkinsoniens (Galati et coll. 2006). D'autres études montrent que la SHF du GPi inhibe les structures cibles du GPi, suggèrent un rôle excitateur de la SHF, puisque le GPi est inhibiteur (Pralong et coll. 2003 ; Montgomery, 2006). Néanmoins, ces études portent sur une autre structure que le NST, qui de plus est GABAergique, donc il est envisageable de considérer que la SHF n'agit pas de la même façon sur des neurones glutamatergiques et GABAergiques. Cependant, d'autres études montrent que la stimulation du NST augmente l'activité du GPi (Reese et coll. 2008), ainsi que la libération de GABA dans le GPi (Dostrovsky et coll. 2000).

Une des hypothèses visant à expliquer l'ensemble de ces résultats opposés est que la SHF inhiberait les corps cellulaires des neurones du NST, tout en stimulant leurs axones. Cette hypothèse a été testée et rendu pertinente grâce un modèle computationnel (McIntyre et Grill, 1999 ; McIntyre et coll. 2004). Cependant, si ce modèle permet d'expliquer les effets opposés de la SHF sur le NST et le GPi, cela n'explique pas comment l'activation du GPi, inhibiteur, pourrait rétablir des mouvements normaux. Pour expliquer cela, d'autres travaux suggèrent que l'effet de la SHF ne passe pas par le NST, mais plutôt par les fibres qui le traversent (Dejean et coll. 2009 ; Li et coll. 2012). Ainsi, la SHF du NST stimulerait les fibres provenant du cortex moteur se projetant sur le NST et rétablirait le mouvement en agissant directement au niveau du cortex moteur.

CHAPITRE II. LA PRISE DE DÉCISION

Dans la vie de tous les jours nous prenons d'innombrables décisions. Par exemple, lorsqu'on choisit le restaurant dans lequel on souhaiterait dîner, ou encore quel comportement adopter face à une nouvelle situation professionnelle ou une nouvelle personne. C'est à l'ensemble de ces choix auquel il nous faut quotidiennement répondre et comprendre comment le cerveau les réalise est un véritable challenge pour les neurosciences. Une des façons d'étudier la prise de décision est d'en étudier les déficits et les structures associées. Les déficits dans la prise de décision se traduisent par l'incapacité à prendre une décision profitable sur le long terme (Bechara et coll. 1994). Ces déficits de prise de décision se traduisent principalement par des troubles de l'impulsivité, de la motivation et une augmentation de la prise de risque. Pour étudier ces différents troubles, les principaux modèles mettent en jeu des tâches de choix conflictuel. Dans ces tâches, les individus ou les animaux doivent choisir entre différentes options ayant des rapports coût/bénéfice différents. Il existe de nombreux modèles visant à étudier ce rapport coût/bénéfice lors d'un choix, impliquant soit un délai (Cardinal, 2006 ; Evenden et Ryan, 1996), soit un effort requis pour obtenir la récompense (Floresco et coll. 2008 ; Rudebeck et coll. 2006) ou bien encore une probabilité d'obtention de la récompense (Cardinal, 2006 ; Floresco et coll. 2008). Dans ces tâches, plus le délai, l'effort à fournir ou la probabilité d'obtention de la récompense augmente, et plus la valeur subjective de la récompense diminue, ce qui permet de juger de la capacité des sujets à prendre une décision avantageuse sur le long terme. D'autres modèles ont été développés pour représenter plus fidèlement la complexité et l'incertitude des processus de prise de décision rencontrés dans la vie de tous les jours (van den Bos et coll. 2006 ; Rivalan et coll. 2009a ; Zeeb et coll. 2009) grâce à des modèles de jeu pathologique comme l'« Iowa Gambling Task » (IGT), ou grâce à l'étude des phénomènes connus pour entraîner et favoriser les comportements de jeu pathologique comme le « near-miss effect » ou « effet presque-gagnant » (Clark, 2010 ; Winstanley et coll. 2011) et le « loss-chasing » ou comportement de « recherche à compenser ses pertes » que nous définirons et traiterons dans le paragraphe suivant.

Dans cette thèse nous nous focaliserons plus sur le modèle et les structures impliquées dans ces tâches de choix probabiliste et, après un rapide résumé sur le jeu pathologique, sur les structures impliquées dans différents modèles de jeu pathologique et enfin, sur le phénomène de « loss-chasing ».

1. Choix probabiliste

Chaque individu capable d'apprentissage doit régulièrement sélectionner des actions conduisant au meilleur résultat possible, aussi bien pour une promotion sociale que pour une récompense matérielle. Cependant, dans la vie de tous les jours, le résultat d'une action donnée est souvent incertain. Afin de maximiser les choix fait par des individus, il est donc important de pouvoir prendre en compte l'incertitude liée à l'obtention de la récompense résultant de ces choix. Il existe deux façons pour les

individus de choisir, soit de manière procédurale, automatique ou habituelle, c'est-à-dire que les individus vont agir sans tenir compte du résultat de l'action entreprise, mais de manière contingente à un stimulus qu'ils ont appris à associer avec la réponse à effectuer : on parle d'association stimulus-réponse (S-R). Dans ce type d'association, le stimulus est associé avec la réponse à effectuer uniquement lorsque la récompense est obtenue. Ainsi, la force du lien S-R sera directement dépendante de la probabilité d'obtention de la récompense. Ce type de comportement se mettrait en place principalement après qu'un apprentissage ait été effectué, lorsque le sujet va exploiter le comportement le plus approprié dans une situation spécifique. Une seconde façon qu'ont les individus pour faire un choix est le codage de la valeur du résultat de leur action de manière explicite, on parle de comportement orienté vers le but. Dans ce type de mécanisme, les individus doivent coder à la fois la relation entre l'action à effectuer et le résultat en découlant, mais également la valeur de ce résultat. Ainsi, il est plus difficile d'apprendre la relation entre une action et son résultat lorsque le résultat est incertain, réduisant l'association de manière proportionnelle entre l'action et le résultat. Ce type de prise de comportement serait principalement utilisé lors de l'apprentissage et l'exploration d'une nouvelle situation. Une des principales difficultés pour étudier ces mécanismes est que les animaux présentent ces deux types de comportement (Cardinal et coll. 2002 ; Dickinson, 1994 ; Dickinson et Balleine, 1994) qui seraient en compétition (Daw et coll. 2005a, b).

Afin d'étudier le rôle des différentes structures cérébrales dans ces processus de choix, les tâches comportementales utilisées mettent en jeu un choix entre des récompenses de taille différente (ex : petite vs grande) avec une probabilité inférieure d'obtenir la grande récompense. Nous verrons dans le paragraphe suivant, les structures corticales et sous-corticales qui sont impliquées dans ces tâches de choix probabiliste.

2. Structures impliquées dans le choix probabiliste

Dans ce type de tâches, au niveau comportementale, les individus doivent choisir entre une petite récompense certaine et une plus grande récompense, mais incertaine. Dans certaines conditions, la taille et la probabilité d'obtention de la grande récompense est équivalente en termes de valeur à la petite récompense. Par exemple, lorsqu'un sujet travaille pour 1 mL de sucrose obtenu dans 100% des cas, contre 2 mL de sucrose obtenu dans 50% des cas, le choix de l'individu est incertain : on parle du point d'indifférence. C'est le point pour lequel, quel que soit son choix, l'individu gagnera la même quantité de récompense. Ce point permet de définir la limite entre un choix risqué ou un choix aversif au risque. Ainsi, le but de ces tâches de choix probabiliste est de déterminer si les individus sont plus ou moins sensibles à l'incertitude et donc au risque.

Au niveau neuro-anatomique, de nombreuses structures sont impliquées dans ces tâches de choix probabiliste. Il a été suggéré que le noyau accumbens (NAc) est impliqué dans le codage de la probabilité

d'obtention de la récompense. En effet, il a été montré que les neurones DA qui projettent sur le NAc répondent de manière proportionnelle à la probabilité d'obtenir la récompense (Fiorillo et coll. 2003 ; 2005 ; Niv et coll. 2005 ; Tobler et coll. 2005). De plus, chez l'homme, il a été montré une augmentation d'activation du NAc lorsqu'un individu fait le choix le plus risqué (Ersnt et coll. 2004), ou juste avant une décision risquée dans une tâche de jeu d'argent (Kuhnen et Knutson, 2005). La lésion du « core » du NAc chez le rat, induit une aversion au risque (Cardinal et Howes, 2005), montrant une réduction de la préférence des animaux lésés pour la grande récompense incertaine. Concernant le « shell » du NAc, les données accumulées suggèrent qu'il ne participe pas à ce type de tâche probabiliste (Pothuizen et coll. 2005). Au niveau du cortex orbito-frontal (OFC) il a été montré que sa lésion entraînait une augmentation d'impulsivité dans une tâche de choix probabiliste (Mobini et coll. 2002). Des résultats opposés ont été décrits dans une autre étude (Winstanley et coll. 2004), suggérant que la lésion de l'OFC entraînait un meilleur contrôle dans ce type de tâche de choix probabiliste. Une des possibles explications de l'opposition de ces résultats, est que la lésion de l'OFC a été faite avant le conditionnement dans le protocole de Mobini et coll. (2002) alors qu'elle a été faite après le conditionnement dans le protocole de Winstanley et coll. (2004). La contribution de l'ACC dans les tâches de choix probabiliste n'est pas très claire. En effet, chez l'homme et le primate non humain, l'ACC répond à l'anticipation du gain dans des tâches où les récompenses ont des magnitudes et des probabilités d'obtention différentes. Chez le singe, l'ACC répond à certaines combinaisons de taille et de probabilité pour des récompenses (Amiez et coll. 2005a) et l'inactivation de l'ACC empêche ce type de choix (Amiez et coll. 2005b). Cependant chez l'homme, l'ACC répond plus à la taille qu'à la probabilité d'obtention des récompenses (Rogers et coll. 2004), bien que le mPFC, très proche de l'ACC, réponde à la probabilité d'obtention d'une récompense (Knutson et coll. 2005). L'insula est également impliquée dans la prise de décision incertaine. En effet, chez l'homme, son activation précède les décisions risquées (Kuhnen et Knutson, 2005) dans une tâche où le NAc s'active également lors de la prédiction du choix risqué. Les auteurs ont fait l'hypothèse que l'activation de l'insula représentait la prédiction des pertes (voir également Paulus et coll. 2003).

Ainsi, à la lumière de ces résultats il semblerait qu'il existe deux circuits privilégiant soit les choix incertains, soit les choix certains. Si la notion d'incertitude (absence d'obtention de la récompense) et de risque (punition) ne sont pas similaire, il a été montré que les animaux choisissant les grandes récompenses incertaines, avaient tendance à développer des comportements de jeu à risque, on parle de jeu pathologique (JP). De plus, il a été montré que les joueurs pathologiques ont également tendance à porter leur choix vers les résultats les plus incertains (Brevers et coll. 2012), suggérant qu'un lien existe entre incertitude et risque, et suggérant qu'une incapacité à choisir l'option la moins risquée peut être corrélée au développement de comportements de jeu pathologique.

3. Le Jeu Pathologique

Chez l'homme le jeu pathologique (JP) est caractérisé par une rupture des sujets avec leur vie personnelle, professionnelle ou financière pour passer la majorité de leur temps et de leur énergie à pratiquer des activités en lien avec le jeu (DSM-IV ; « American Psychiatric Association » (A.P.A.). 2000 ; Potenza, 2001). Pour les économistes et les psychologues, le jeu d'argent représente un paradoxe car la majorité des joueurs sont conscients que les « casinos ne sont jamais perdant » et que leur but est de gagner de l'argent aux dépens des joueurs. Au niveau économique, les jeux d'argent ont donc une valeur négative puisque l'accumulation de dettes est inévitable plus le temps passé à jouer est important. Cependant, en plus de ces considérations financières, il est probable que les jeux d'argent sont également motivés par des facteurs cognitifs et émotionnels. L'obtention de gains inattendus est une importante forme de renforcement positif qui favoriserait la recherche du jeu. Ce renforcement pourrait être associé avec un éveil physiologique qui se manifeste par une augmentation du rythme cardiaque et un niveau élevé de cortisol (Anderson et Brown, 1984 ; Meyer et coll. 2004). Ainsi, les indices comportementaux présents dans les salles de jeu (ex : lumières clignotantes, le bruit des pièces de monnaie qui tombent, etc.), associés avec cet éveil physiologique finiraient par devenir des stimuli conditionnés. Une autre possible explication du pourquoi un joueur persiste à jouer en dépit de ses pertes, est que le jeu serait pratiqué pour oublier les pensées négatives quotidiennes. Ainsi, puisqu'il a été rapporté que les mécanismes d'apprentissage étaient potentialisés par les émotions, l'association entre ces états émotionnels et le jeu aurait une place importante dans la mise en place des comportements de JP (Blaszczynski et Nower, 2002). Le jeu, qui jusque-là était récréatif, deviendrait ainsi pathologique chez certains individus les plus sensibles. Ce passage du jeu récréatif au jeu pathologique est assimilé à une perte de contrôle des joueurs sur leur comportement de jeu. Dans sa forme la plus extrême, le JP est reconnu comme une pathologie psychiatrique référencée dans le DSM-IV (A.P.A., 2000). Aux États-Unis, la prévalence du JP est estimée allant de 1% à 4% de la population (Shaffer et coll. 1999 ; Welte et coll. 2002). Ainsi, le JP fait partie des troubles du contrôle de l'impulsivité, au même titre que les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou encore la trichotillomania (lorsqu'on s'enroule les cheveux ou qu'on se ronge les ongles de manière inconsciente et automatique), par exemple.

Chez l'homme, une des hypothèses cherchant à expliquer pourquoi un joueur continue de jouer malgré ses pertes est qu'il développe une illusion de contrôle sur le jeu, confondant « jeu de hasard » et « jeu de compétence » (Langer, 1975 ; Thompson et coll. 1998). Ce phénomène ferait croire au joueur que plus il joue, plus il développe des compétences pouvant outrepasser le hasard du jeu, surestimant ses chances de gagner (Ladouceur et Walker, 1996). Une seconde hypothèse est que les joueurs pathologiques, utilisent des mécanismes cognitifs qui dans la nature sont très pratiques pour faire des estimations, mais qui, dans un système complètement aléatoire tel que celui des jeux de hasard, induit des fausses estimations. C'est le cas de l'effet « presque-gagnant » ou « near-miss effect » (ex : la présence de deux « 7 » sur un écran ou trois « 7 » sont nécessaires pour gagner) (Clark, 2010 ; Winstanley et coll. 2011). Alors que dans la vie de tous les jours, le cerveau va attribuer une valeur de « presque-réussite » lorsque, par exemple, on arrive avec deux minutes de retard devant la station de métro. En effet,

l'expérience veut qu'on ait appris que le métro a plus de chance d'avoir quelques minutes de retard que d'arriver à l'heure exacte (sauf au Japon, peut-être), donc arriver avec seulement deux minutes de retard ne signifie pas qu'on manquera à coup sûr le métro. En ce qui concerne les jeux de hasard, les essais gagnants sont purement dus à la chance et, la probabilité qu'un essai « presque-gagnant » prédise l'essai suivant est nulle. Ainsi, cette illusion de contrôle est un phénomène adaptatif permettant au cerveau de contrôler l'environnement dans lequel il vit, en mettant en place des processus spécialisés afin d'identifier des situations potentiellement récompensantes. Ce sont ces processus qui seraient biaisés et qui favoriseraient les comportements de JP (Clark, 2010). Un dernier phénomène pouvant favoriser le JP est la recherche à « compenser ses pertes » ou « loss-chasing » (Lesieur, 1979). En effet, une des raisons pour lesquelles une personne peut jouer, est qu'elle peut chercher à compenser ses pertes accumulées jusque-là, entraînant une spirale sans fin de jeu et finissant par se faire au dépend de la vie personnelle et professionnelle des joueurs.

4. Le jeu pathologique : études de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'homme

Chez l'homme, dans deux tâches d'induction, mettant en jeu l'effet « Stroop » et la narration d'une expérience de jeu d'argent, Potenza et coll. (2003a, b) ont comparé l'activité cérébrale entre des sujets sains et des sujets ayant un comportement de JP. Brièvement, l'effet « Stroop » sert à étudier le conflit entre une tâche habituelle (lire des mots) et une tâche orientée vers le but (donner la couleur dans laquelle est écrit le mot). En effet, dans cette tâche un individu doit donner la couleur d'un nom de couleur écrit d'une autre couleur, il se produit alors un conflit qui pousse généralement les individus à donner la couleur indiquée par le mot, utilisant la stratégie habituelle de lecture au lieu de se focaliser sur le but et de donner la couleur du mot. Par exemple, lorsqu'on doit donner la couleur du mot « vert » s'il est écrit en rouge, les sujets vont avoir tendance à annoncer « vert » au lieu de « rouge ». Les auteurs ont trouvé que, dans ces deux types de tâches, les sujets présentant des comportements de JP avaient des performances dégradées et avaient une activité réduite au niveau du vmPFC, du striatum et du thalamus. Cette diminution d'activité chez des sujets pathologiques est assez surprenante étant donné que l'induction, processus par lequel un individu est mis dans le contexte qui va le pousser à reproduire un type de comportement habituel, a tendance à favoriser leur envie de jouer. Une seconde étude, confortant les résultats des deux premières, a montré une activité diminuée au niveau du vmPFC et du striatum ventral chez des personnes ayant développé le JP vs des sujets sains, dans un jeu de devinettes impliquant des gains d'argent virtuel (Reuter et coll. 2005), et ce de manière proportionnelle au degré de JP. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une sous-représentation des récompenses a lieu chez les sujets pathologiques. Une des hypothèses pouvant expliquer cette réduction d'activité dans ces structures appartenant au circuit méso-limbique de la récompense est que, les sujets pathologiques présentant un déficit de codage de la récompense, pourraient avoir leur motivation augmenté pour le jeu, dans le but de chercher à stimuler leur système de la récompense déficitaire, comme il l'a été décrit pour la dépendance

aux drogues (Bowirrat et Oscar-Berman, 2005). Cette hypothèse a été renforcée, dans une étude de PET (« Positron Emission Tomography ») effectuée lorsque les sujets pathologiques jouaient au « blackjack », mettant en évidence une augmentation du métabolisme du glucose au niveau le striatum lorsque les sujets pathologiques jouaient avec de l'argent réel (Hollander et coll. 2005). Cependant, cette étude ne portait que sur des sujets pathologiques, empêchant de savoir si cette augmentation est également retrouvée chez les sujets sains. Cette diminution d'activité dans le PFC ventral a également été rapportée en réponse à la fois aux gains et aux pertes dans une procédure d'apprentissage inversé (Ruitter et coll. 2009). Dans une tâche d'« Iowa Gambling Task » (IGT), consistant à faire apprendre au sujet, de manière empirique et implicite, que différents paquets de cartes sont associés avec un risque plus ou moins élevé de ne pas obtenir une récompense, il a été rapporté que les personnes ayant subi des dommages au niveau de l'OFC ou du vmPFC ont des performances diminuées dans l'identification les paquets de cartes les moins risqués (Bechara et coll. 1994 ; 1996 ; 1997). Cependant, ces réductions d'activités dans le vmPFC ont également été rapportées chez des sujets dépendant à des drogues d'abus, mais de manière indépendante si elles ont développé ou non un comportement de JP (Tanabe et coll. 2007), suggérant que cette diminution d'activité au niveau du vmPFC ne serait pas spécifique au JP, mais plutôt aux phénomènes de dépendance.

L'ensemble de ces résultats met en évidence une implication du cortex frontal et du striatum dans ces tâches de JP qui sont toutes les deux des structures impliquées dans le traitement de la récompense et de la prise de décision.

5. Le jeu pathologique : les modèles chez le rongeur

Chez l'animal, il existe différents modèles pour étudier le JP. Ces modèles sont issus des tâches utilisées chez l'homme tel que le modèle du « Iowa Gambling Task ». Certains des phénomènes potentialisateurs du JP sont également étudiés chez le rongeur comme l'effet « near-miss » ou encore le « loss-chasing ».

6. Le « rat Iowa Gambling Task » (rIGT)

Le but de ce test est de simuler au mieux la prise de décision telle qu'on peut la rencontrer dans la vraie vie, impliquant des récompenses, des punitions, et l'incertitude du résultat suivant un choix dans des situations complexes. Ce type de tâche est intéressant à étudier car il a été rapporté que les sujets ayant développés un comportement de JP, présentaient un déficit de prise de décision dans l'IGT (Cavedini et coll. 2002 ; Goudriaan et coll. 2005 ; Forbush et coll. 2008). Chez le rat, le rIGT suit le même principe que chez l'homme. Les animaux doivent explorer les différentes options qu'ils ont à leur disposition, puis

lorsqu'ils ont appris ces associations, ils vont exploiter la stratégie la plus avantageuse. De manière intéressante, si la majorité des rats choisissent la stratégie la plus avantageuse, certains animaux persistent dans les choix les moins avantageux (Rivalan et coll. 2009a). Ces animaux avec les moins bonnes performances sont également les animaux qui sont les moins sensibles au risque et les plus sensibles à la récompense (Hewig et coll. 2010), suggérant qu'ils peuvent fournir un bon modèle pour étudier les facteurs de risque pour le JP (Rivalan et coll. 2009a, b). De manière résumée, dans cette tâche, la décision prise est déterminée par l'interaction entre deux boucles cortico-basales : une boucle limbique (affective/émotionnelle) comprenant l'OFC, l'amygdale et le NAc (Bechara et coll. 1999 ; Knutson et coll. 2001) ; et une boucle « cognitive » (exécutive/motrice) comprenant le PFC (cortex infra-limbique et pré-limbique), l'ACC et le striatum dorsal (Bush et coll. 2000 ; Ernst et coll. 2002 ; McClure et coll. 2004 ; Ridderinkhof et coll. 2004 ; Pezawas et al. 2005). Ces boucles exercent différents niveaux de contrôle sur le comportement de prise de décision. Alors que la boucle limbique est impliquée dans la réponse immédiate à la récompense, lors de la perte ou dans le contrôle émotionnel ; la boucle « cognitive » est plus impliquée dans les perspectives à long terme (contrôle cognitif) (McClure et coll. 2004 ; Tanaka et coll. 2004 ; Bechara, 2005 ; Doya, 2008). Dans le rIGT, il a été fait l'hypothèse que ces boucles étaient activées en parallèle avec des poids variant suivant les différentes phases de la tâche : la boucle limbique dominant la phase précoce d'exploration, alors que la boucle « cognitive » domine la phase, plus tardive, d'exploitation dans cette tâche, supprimant l'activité de la boucle limbique.

7. L'effet « near-miss » ou « presque-gagnant »

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce chapitre, le JP peut être entretenu à cause d'une représentation erronée de l'impression d'indépendance des résultats, de la sous-estimation du rôle de la chance dans les résultats et de l'impression que les sujets améliorent leurs compétences de jeu (Toneatto et coll. 1997). Une des hypothèses est que l'expérience de situations proches des situations de gains (ex : obtenir deux des trois « 7 ») ou l'effet « near-miss » peut attiser l'activité de jeu et accélérer le développement du JP chez les individus vulnérables (Reid, 1986 ; Griffiths, 1991 ; Clark, 2010). Ainsi, les effets « near-miss » produiraient des changements psychologiques et physiologiques similaires à ceux obtenus lors de succès, donnant l'illusion que les joueurs sont maîtres du jeu. Les joueurs pathologiques ne pensent plus qu'ils sont constamment en train de perdre, mais plutôt, qu'ils sont constamment en train de se rapprocher d'une situation gagnante (Griffiths, 1991 ; Reid, 1986). Cet effet a été modélisé chez le rat (Winstanley et coll. 2011). Dans cette tâche, les animaux devaient choisir entre 2 leviers, l'un permettant de recommencer l'essai et l'autre permettant d'obtenir la récompense. La récompense n'étant donné que si 3 lumières étaient allumées, si l'animal décidait d'appuyer sur le levier donnant les récompenses alors que les 3 lumières n'étaient pas allumées alors une erreur était comptée. Ce sont les erreurs lors de la présence de 2/3 des lumières qui étaient considérés comme des essais « presque-gagnants ». Les auteurs ont trouvé que les rats étaient sensibles à cet effet, et que l'injection d'un agoniste dopaminergique augmentait les choix erronés lors des conditions presque-gagnantes (Winstanley et coll.

2011), suggérant que le système dopaminergique potentialise l'effet presque-gagnant. De nombreux travaux restent néanmoins, à faire pour explorer le fonctionnement de cet effet chez les rongeurs.

8. Le comportement de « Loss-chasing »

Le comportement qui pousse les joueurs à vouloir jouer pour récupérer leurs pertes ou qui veulent « se refaire » est un comportement majeur favorisant le JP (Lesieur, 1979). En effet, ce type de comportement peut entraîner une spirale sans fin dans laquelle les joueurs vont accumuler des pertes à force de jouer et rejouer pour chercher à compenser ces mêmes pertes. Cependant, il existe très peu de données sur les substrats neurobiologiques de ce type de comportement. Seules quelques études ont été faites chez l'homme et l'animal, ont étudié ce phénomène. Pour cela les tâches comportementales utilisées mettent en jeu une tâche de jeu dans laquelle une partie des essais sont perdant. Pour ces essais perdant, les individus doivent faire un choix entre en rester là et accepter leur perte ou tenter d'annuler leurs pertes, mais au risque de les doubler dans 50% des cas. Une étude a ainsi montré que le phénomène de « loss-chasing » entraînait une augmentation d'activité dans des aires corticales associées au codage de la motivation et des récompenses (vmPFC, sgACC), alors que le fait de ne pas chercher à compenser ses pertes entraînait une diminution d'activité dans ces aires corticales et une augmentation d'activité dans des structures associées avec l'anxiété et la gestion du conflit (dACC, striatum, cortex insulaire) (Campbell-Meiklejohn et coll. 2008). D'autres études ont également montré que les systèmes DA et sérotoninergiques avaient un rôle opposé sur ces comportements de « loss-chasing ». En effet, il a été montré que la sérotonine favorise les décisions en défaveur d'une recherche à compenser ses pertes (ou « chase »), alors que la dopamine favorise les décisions visant à jouer pour compenser ses pertes (Campbell-Meiklejohn et coll. 2011 ; Rogers et coll. 2013) (Figure 9).

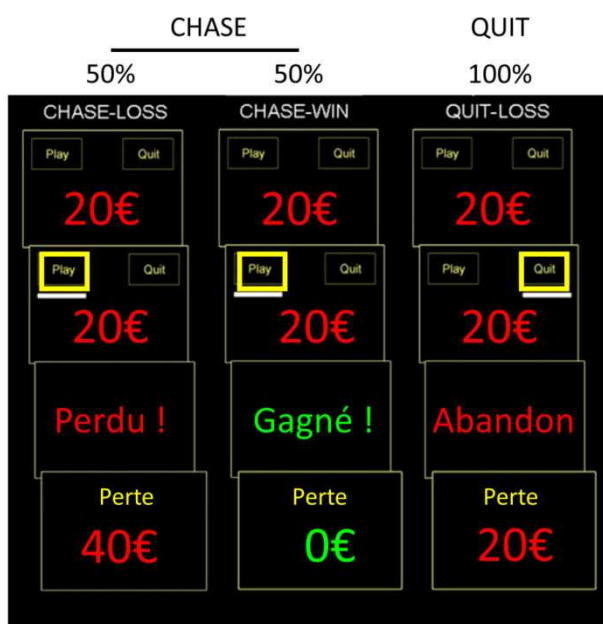


Figure 9 : Exemple de tâche de « Loss-chasing » chez l'homme. Dans un jeu de type machine à sous des sujet jouent pour gagner de l'argent. Après une perte, les sujets ont la possibilité soit d'accepter cette perte, soit de la compenser avec un certain risque. Dans cet exemple, dans 50% des choix visant à compenser la perte (« chase ») les sujets compensent leur perte alors que dans 50% des autres cas, les sujets doubles leur perte. Lors du choix d'accepter leur perte (« quit »), les sujets perdent dans 100% des cas. Les carrés jaunes en gras indiquent le choix effectué par les sujets. D'après Campbell-Meiklejohn et coll. 2011.

L'ensemble de ces travaux montre l'implication de structure corticales (PFC, OFC, ACC, Insula) et sous-corticales (NAc et Striatum) dans les processus de prise de décision, de choix probabiliste et de jeu pathologique. Ces travaux suggèrent également que ces structures forment deux grands circuits cortico-basaux ayant des rôles opposés sur la prise de décision, l'un favorisant les choix risqués, généralement utilisés lors de l'exploration d'un nouvel environnement, l'autre favorisant les choix certains, généralement utilisés lors de l'exploitation d'un comportement rentable dans un environnement connu.

CHAPITRE III. LES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA PRISE DE DÉCISION : LES MODELES

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, de nombreuses structures corticales et sous-corticales sont impliqués dans les processus de prise de décision. Prendre une décision implique qu'à un moment donné, une action soit choisie pour concrétiser la décision prise. Basé sur de nombreuses données, les GB semblent jouer un rôle critique dans ce processus de sélection de l'action. Ainsi, l'ensemble des modèles à ce jour suggère que le rôle des GB est de faciliter de manière sélective l'exécution d'une commande motrice spécifique et de supprimer toutes les autres (Mink, 2006 ; Redgrave, 1999). De manière intéressante, les circuits reliant les GB avec les aires plus cognitives du cortex préfrontal semblent assez similaires à ceux reliant les GB aux cortex impliqués dans le contrôle moteur (Alexander et coll. 1986), suggérant que les GB participent à la prise de décision d'une manière analogue au rôle qu'ils jouent dans la sélection de l'action.

Le principal rôle des GB est la sélection de l'action. Il existe ainsi, différents modèles pour expliquer le fonctionnement des GB dans la sélection de l'action. Ces modèles se basent majoritairement sur le modèle de la boucle motrice et ses voies directe et indirecte, parallèles. Un premier modèle, élaboré par Mink (1996), postule que le striatum inhiberait directement et de façon focale les structures de sorties activant ainsi le programme moteur impliqué dans le mouvement désiré. De manière parallèle, le NST, qui innerve de façon diffuse les structures de sortie, permettrait l'inhibition globale des programmes moteurs en compétition, supprimant ainsi les mouvements indésirables. L'incorporation du NST comme structure d'entrée des GB, a conduit Nambu et coll. (2002) à développer le concept de voie « hyper-directe » reliant le cortex au GB directement via le NST. Ils proposent de l'intégrer dans un modèle de fonctionnement le « center-surround model » (modèle de centre et périphérie), qui s'appuie sur le modèle de Mink (1996) et le développe. Dans ce nouveau modèle, la voie hyper-directe activerait de manière large, via le NST, les structures de sortie, inhibant ainsi tous les programmes moteurs, que ce soit le programme moteur sélectionné ou les programmes moteurs en compétition. Les structures de sortie seraient ensuite inhibées de manière focalisée par la voie directe, permettant ainsi la sélection du programme moteur souhaité. Enfin, la voie indirecte permettrait de nouveau l'activation globale des structures de sortie mettant ainsi fin au mouvement (Nambu et coll. 2002). Afin d'expliquer comment la sélection d'une action appropriée s'effectue, Redgrave et coll. (1999) proposent que les GB, grâce à leur structure en boucles fonctionnelles, puissent être un dispositif de résolution des conflits. De façon générale, dans ce modèle, l'entrée la plus pertinente est sélectionnée sur la base du principe selon lequel le « gagnant-prend-tout » (Wickens, 1997) au niveau des structures de sortie des GB. Suivant le modèle de Mink (1996), l'inhibition focale au niveau des structures de sortie permet la sélection de l'action gagnante ([Figure 10](#)). Le modèle de Frank (2005) était à l'origine destiné à comprendre les déficits dans la MP. Ce modèle met en jeu les voies directes et indirectes, le cortex pré-moteur et une aire corticale

non-spécifiée, faisant de ce modèle une boucle ouverte. Dans ce modèle, les entrées activent à la fois le cortex pré-moteur et le striatum. Cependant, l'activation corticale est insuffisante pour produire une réponse donc les GB sont nécessaires pour faire passer l'information. Dans ce modèle, la voie directe est en charge de sélectionner l'action appropriée alors que la voie indirecte est en charge d'inhiber les actions inappropriées.

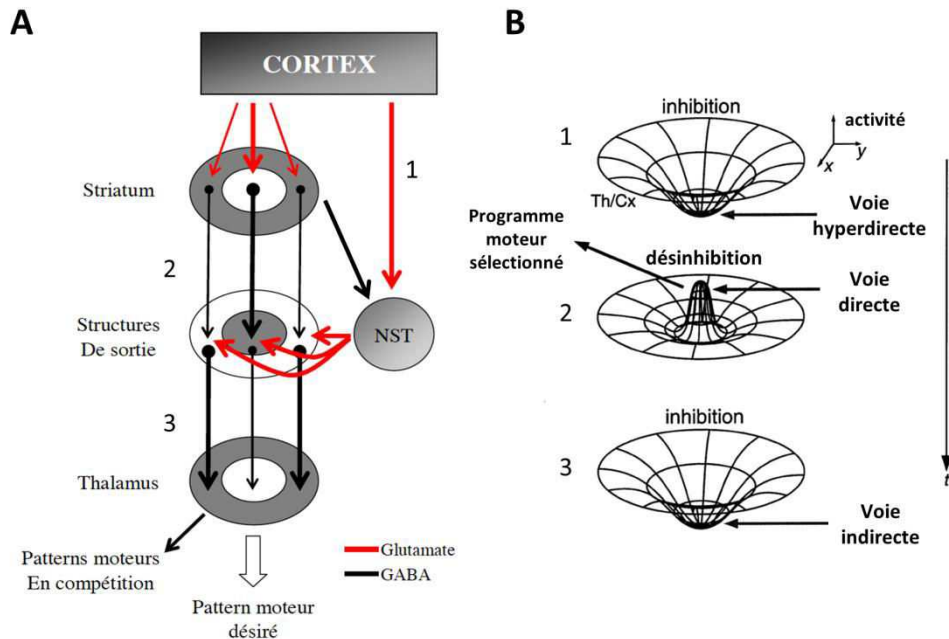


Figure 10 : Modélisation « center-surround » de la sélection de l'action par les ganglions de la base. A (circuiterie) et B (sommation spatiale et temporelle) : Adaptation du modèle de Mink (1996) par Nambu et coll. (2002). Dans ce nouveau modèle, la voie hyperdirecte activerait de façon extensive les structures de sortie, inhibant ainsi tous les programmes moteurs (A et B : 1), que ce soit le programme moteur sélectionné ou les programmes moteurs en compétition. Les structures de sortie seraient ensuite inhibées de façon focale par la voie directe (A et B : 2), permettant ainsi la sélection du programme moteur désiré. Enfin, la voie indirecte permettrait de nouveau l'activation globale des structures de sortie mettant ainsi fin au mouvement (A et B : 3) (Nambu et coll. 2002). Th: thalamus; Cx: cortex, t : time.

Pour qu'un système de sélection de l'action, tout comme un système de prise de décision, soit efficace il est important qu'il permette un changement rapide d'action. Par exemple, si un animal est engagé dans une activité de prise de nourriture et qu'un stimulus faible indique l'approche d'un prédateur, l'animal doit pouvoir s'engager rapidement dans un comportement de fuite. Il est donc primordiale d'interrompre immédiatement les sélections en cours, ce qui pourrait être le rôle du NST qui excite très rapidement et de façon diffuse les structures de sortie des ganglions de la base (Mink 1996 ; Smith et coll. 1998). D'autre part, la libération de dopamine dans le striatum pourrait faciliter ce changement. En effet, la dopamine permet une augmentation de la réceptivité des neurones striataux aux entrées afférentes (Schneider et coll. 1984). Les neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV sont de bons candidats pour permettre ce changement de comportement. En effet, ils répondent avec des latences très faibles aux récompenses puis, aux stimuli conditionnés les prédisant, mais également aux stimuli imprévus ou omis

(modèle d'erreur de prédiction de la récompense : Schultz et coll. 1997). Ainsi la dopamine permettrait le changement de comportement en réponse aux stimuli signifiant de l'environnement.

Dans le modèle de Frank (2006), la compétition entre ces deux voies est modulée par le système dopaminergique (DA), des niveaux importants de DA augmentent l'activation de la voie directe (via les récepteurs D1) et réduisent l'activation de la voie indirecte (via les récepteurs D2). Ainsi, la libération de DA à la suite de l'obtention de récompenses imprévues conduit à une potentialisation à long terme (LTP) de la voie directe et une dépression à long terme de la voie indirecte (LTD). À l'inverse, l'absence imprévue de la récompense attendue produit une LTD de la voie directe et une LTP de la voie indirecte. Ce modèle a été amélioré l'année suivante, (Frank, 2006) ([Figure 11](#)) en précisant le rôle du NST qui est de réduire les réponses prématurées ([voir le paragraphe sur le contrôle de l'inhibition](#)) et participe à la sélection de la réponse lorsque plusieurs réponses possibles sont en compétition.

Enfin, la division des GB en domaines limbique, associatif et moteur pourrait permettre une organisation hiérarchique aboutissant à la sélection de l'action appropriée. Ainsi, les régions limbiques du striatum reçoivent de nombreuses informations motivationnelles, permettant aux GB de décider de la direction générale de l'action. Le système motivationnel gagnant amorcerait alors la sélection des systèmes de commande capable de spécifier le schéma d'action approprié (manger, boire, fuir). Cette sélection du schéma d'action serait effectuée par compétition au niveau des régions associatives, tandis que le choix final de l'action à mettre en place s'effectuerait dans les régions motrices. Ces interactions entre les niveaux se font probablement de façon indirecte, par exemple au sein du modèle des boucles ouvertes cortico-baso-corticales de Joel et Weiner (1994) que nous avons traité dans le chapitre précédent, faisant le lien entre la motivation et l'action, afin de sélectionner l'action appropriée pour réaliser un comportement motivé dirigé vers le but, en fonction du contexte.

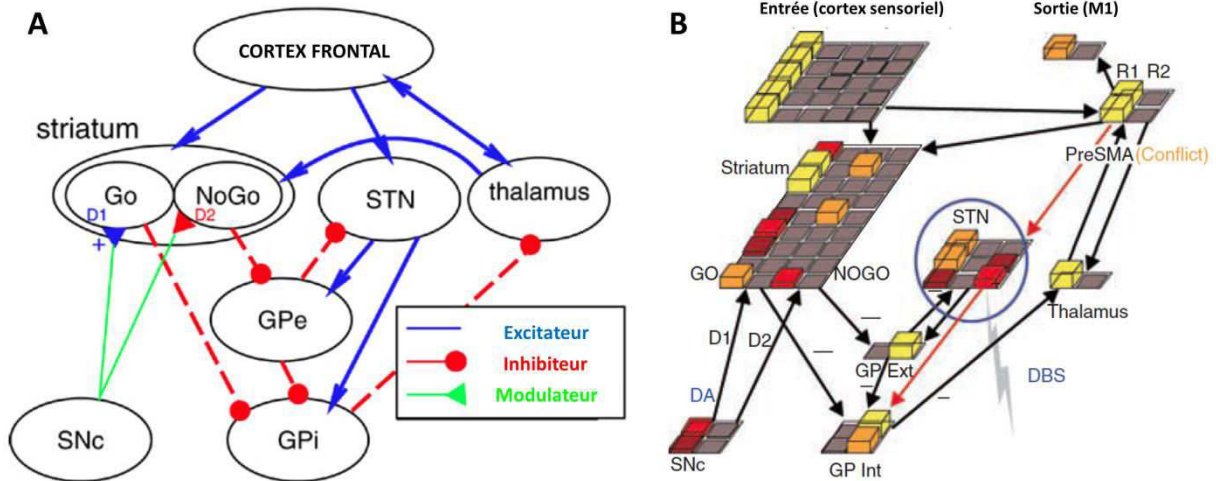


Figure 11 : Modélisation du fonctionnement des différentes voies des ganglions de la base. D'après Frank, 2007. A : Boucle striato-corticale, incluant les voies directes (« Go ») et indirectes (« No go ») des ganglions de la base (GB). Les cellules « Go » désinhibent le thalamus via le globus pallidus interne (Gpi), facilitant l'exécution d'une action représentée dans le cortex. Les cellules « No go » ont un effet opposé en augmentant l'inhibition du thalamus, supprimant les actions à exécuter. La dopamine venant de la substance noire compacte (SNc) projette sur le striatum dorsal, entraînant une excitation des cellules « Go » via les récepteurs dopaminergiques D1 et inhibe les cellules « No go » via les récepteurs D2. Les flèches représentent les différentes connexions anatomiques entre les GB. Leur couleur représente leur rôle modulateur (vert), excitateur (bleu) et inhibiteur (rouge). Gpe, segment externe du globus pallidus ; GPi, segment interne du globus pallidus ; STN, noyau subthalamique ; SNc, substance noire compacte. **B :** Modèle de réseau neuronal des différentes voies des GB (chaque carré est une unité, huit unités représentent une activité neuronale) en réponse au conflit. L'aire pré-motrice sélectionne une réponse (R1 ou R2) directement via les projections des entrées sensorielles et est modulée par les sorties des ganglions de la base (GB) via le thalamus. Les unités « Go » et « No go » sont situées respectivement sur la moitié gauche et la moitié droite du striatum, avec des colonnes séparées pour chaque réponse. Ils reçoivent des signaux dopaminergiques d'apprentissage venant de la substance noire compacte (SNc). Le noyau subthalamique (STN) envoie un signal « No go » global en excitant le segment interne du globus pallidus (GP Int) de manière proportionnelle à la réponse conflictuelle arrivant au cortex pré-moteur (projections en rouge). Dans le cas présenté, le conflit est faible car une seule réponse (R1) est active. Les flèches représentent les connexions anatomiques entre les structures de GB. GP Ext, segment externe du globus pallidus ; GP Int, segment interne du globus pallidus ; STN, noyau subthalamique ; DBS, stimulation profonde à haute fréquence ; PreSMA, aire motrice supplémentaire ; D, récepteurs à la dopamine de type 1 et 2 ; DA, dopamine ; M1 : aire motrice primaire.

Les GB sont donc un ensemble de structures ayant des relations complexes et qui traitent des informations multimodales en provenance du cortex mais également en provenance des différents systèmes de neuromodulation. Leur organisation en boucles ouvertes et la réduction du nombre de neurones plus on descend dans la structure suggèrent que les GB d'intègrent ces informations multimodales convergentes et supportent le rôle des GB en tant que structure intervenant dans la sélection de l'action. De récentes études mettent en évidence le rôle des GB dans des tâches de prise de décision comme le « Iowa Gambling Task », suggérant que les GB n'ont pas pour seule vocation de sélectionner les actions, mais également de participer à la représentation du choix permettant cette sélection. Nous verrons comment le NST, une des structures des GB, est impliqué dans la prise de décision et la prise de décision pathologique (ou jeu pathologique) ([voir le chapitre sur le NST et la prise de décision](#)).

CHAPITRE IV. LA MOTIVATION ET LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

1. LA MOTIVATION

La motivation est définie comme l'ensemble des processus qui déterminent les actions et le comportement d'un individu ou d'un animal pour atteindre un objectif ou assurer sa survie tels que les comportements de prise de nourriture, de boisson ou sexuel. Ces comportements sont appelés « motivés » car ils sont provoqués et maintenus par un état d'éveil spécifique du système nerveux central. La motivation est donc le processus par lequel l'organisme dirige son comportement pour prendre le contrôle de son environnement en fonction de ses besoins. La motivation peut se diviser en deux phases : une phase anticipatoire (aussi appelée phase appétitive, préparatoire ou instrumentale) et une phase consommatoire. La motivation primaire est liée à la phase de consommation de la nourriture ou « récompense » et répond essentiellement à un besoin physiologique, alors que la motivation secondaire ou incitative est liée à la phase anticipatoire. La motivation secondaire est associée à des indices environnementaux ou contextuels en rapport direct ou indirect avec la substance à consommer. Par exemple, lorsqu'un fumeur se retrouve dans un endroit très convivial tel qu'en soirée chez des amis, il ne va pas pouvoir résister au geste consistant à prendre et à allumer une cigarette car, au fil du temps, il a associé la prise de cigarette avec le contexte lié à des moments conviviaux et de détente entre amis. Afin d'étudier cette motivation dans le cadre de protocoles comportementaux chez l'animal, il convient d'utiliser des indices utilisables par les animaux pour prédire la récompense (ex : des lumières pour les associations stimulus-récompense).

1.1. Motivation primaire et secondaire

Les processus motivationnels impliquent l'apprentissage d'une relation entre un stimulus biologiquement signifiant (nourriture ou prédateurs) et tous les autres stimuli neutres qui peuvent prédire l'apparition de ces stimuli signifiants. Par ce processus, l'organisme apprend à reconnaître et à suivre les stimuli utiles, à éviter les stimuli dangereux et à ne pas tenir compte des autres. Deux classes de stimuli peuvent être distinguées (Woodworth, 1918 ; Konorski, 1967) : les stimuli primaires (ou récompensants) et les stimuli secondaire (ou incitateurs). Les stimuli primaires dirigent le comportement pendant la phase consommatoire, lors de laquelle l'animal a un contact sensoriel direct avec le stimulus (ex : nourriture, eau, partenaire sexuel), tandis que les stimuli secondaires (Bolles, 1972 ; Bindra, 1974) dirigent le comportement pendant la phase anticipatoire, ils permettent d'atteindre le but (Di Chiara, 1995). La direction de la réponse est alors déterminée la « valence » des stimuli secondaires. Un stimulus secondaire associé à un stimulus primaire avec une valence positive (comme de la nourriture) est recherché et favorise les réponses qui augmentent sa présentation (renforcement positif). Au contraire, un stimulus secondaire associé à un stimulus primaire ayant une valence négative (comme une substance amère ou un

prédateur) est aversif et favorise les réponses qui provoquent son évitement (renforcement négatif). Ainsi, la valence d'un stimulus secondaire résulte d'un apprentissage de son association avec un stimulus primaire, on parle de conditionnement (Di Chiara, 1995). Par exemple, dans une tâche classique de conditionnement pavlovien chez le chien (Pavlov, 1927), un son est associé à la présentation de nourriture. La présentation de nourriture déclenche un réflexe de salivation qui dépend des qualités propres de la récompense (nourriture), ce réflexe est appelé réflexe inconditionné. Après un apprentissage de l'association son/nourriture, les chiens se mettent à saliver en entendant le son en l'absence de nourriture. Ce réflexe est appelé « conditionné » puisqu'il n'est pas provoqué par la récompense mais par un stimulus neutre (le son, stimulus secondaire ou conditionné) qui a été associé à la nourriture (stimulus primaire ou inconditionné) au cours de l'apprentissage.

1.2. Tester la motivation primaire et le plaisir

La motivation primaire se teste soit de manière quantitative, en mesurant la consommation de la substance testée, soit de manière qualitative en observant les réactions faciales au goût. Dans le cas de récompenses naturelles, il est assez facile de mesurer la motivation primaire car les récompenses naturelles ont des propriétés gustatives. En effet, il est possible de regarder les réactions faciales au goût, aussi bien chez des rongeurs, des primates ou des nourrissons (Berridge, 2003) (Figure 12).

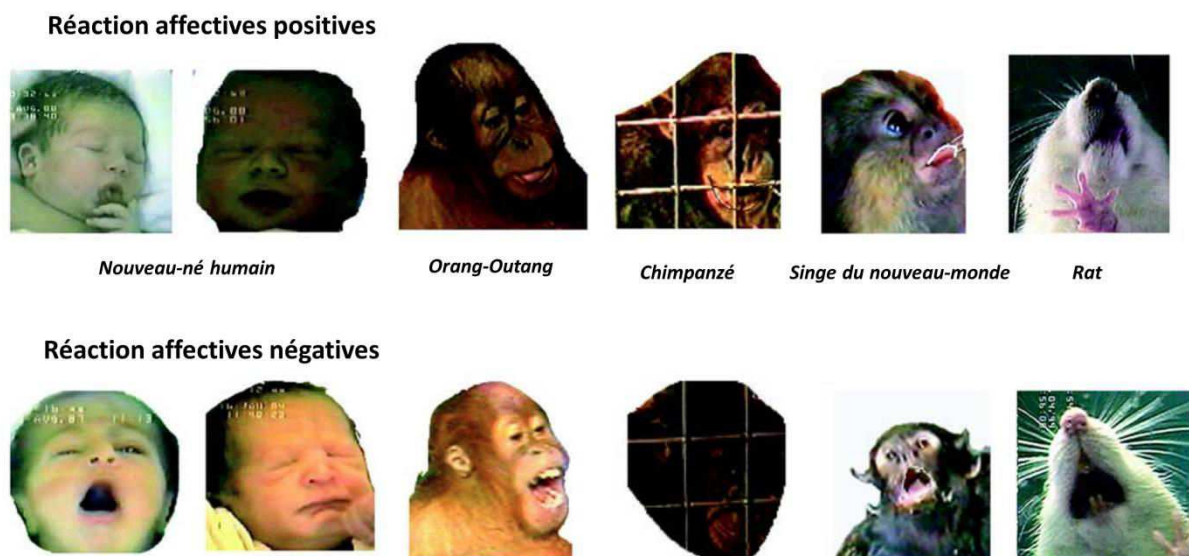


Figure 12 : Expressions faciales aux goûts chez des nourrissons, des singes et des rats. D'après Berridge, 2003.

Un goût plaisant, comme un goût sucré, entraîne des réactions faciales affectives positives, tandis qu'un goût déplaisant, comme un goût amer (ex : la quinine), entraîne des réactions faciales affectives négatives. Cette mesure est facile à faire pour les récompenses naturelles, mais elle est plus difficile à mettre en

évidence pour les drogues d'abus, qui n'ont pas de propriétés gustatives, et qui nécessitent une administration par injection veineuse. Pour les drogues d'abus, la mesure des performances évaluées par la méthode du renforcement continu ou « ratio fixe » (ratio fixe 1 : une dose de drogue est obtenue pour chaque appui sur un levier) peut donner une mesure de la consommation. En effet, cette tâche ne demande pas beaucoup d'effort, les récompenses obtenues sont donc pratiquement en accès libre.

1.3. Tester la motivation secondaire

Il existe de nombreux tests mis au point pour évaluer différents aspects de la motivation secondaire : activité locomotrice conditionnée, « autoshaping », renforcement conditionné, transfert d'apprentissage pavlovien à l'apprentissage instrumental, préférence de place conditionnée, etc. Ces tests font appel à des associations entre un stimulus incitateur ou une action instrumentale et la récompense. Nous ne détaillerons que celui utilisé lors de nos expériences : le test de ratio progressif. Le test de ratio progressif permet d'évaluer l'effort que les animaux sont capables de fournir pour obtenir une récompense. En effet, dans ce test, le nombre d'appuis requis sur un levier pour obtenir une même quantité de récompense (ex : ratio) est augmenté au cours de la session. On mesure ainsi le point de rupture qui correspond au dernier ratio complété par l'animal (Hodos, 1961). Ce test mesure directement la motivation des animaux via la mesure de l'effort fourni, il permet donc une mesure quantitative de la motivation.

2. LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

Le circuit de la récompense qui met en jeu différentes structures corticales et sous-corticales qui sont le cortex préfrontal et cingulaire, l'aire tegmentale ventrale (ATV), le NAc, le PV, l'amygdale, l'hypothalamus latéral, l'hippocampe et le septum. Parmi ces structures, nous nous focaliserons sur le NAc et le PV qui sont des structures des GB, ainsi que sur le système dopaminergique, car ces trois structures sont impliquées dans le circuit de la récompense, dans les phénomènes de dépendance, et sont connectées au NST.

2.1. Le noyau accumbens

Anatomie : Le NAc est divisé en deux sous-régions : le core (cœur) et le shell (enveloppe) présentant des différences anatomiques, morphologiques, neurochimiques et fonctionnelles (Groenewegen et coll. 1990b ; Zahm 1992 ; Zahm et Brog 1992 ; Zahm 2000). Le core est une extension ventrale du striatum, tandis que le shell fait partie de l'amygdale étendue qui inclut le noyau centromédian de l'amygdale, le noyau

interstitiel de la commissure antérieure, le noyau de la strie terminale et la substance sous-lenticulaire innominata (Zahm, 1992 ; Zahm et coll. 1992 ; Zahm et coll. 1996 ; Groenewegen et coll. 1999 ; Zahm 2000).

Afférences : Le **core** reçoit des afférences dopaminergiques issues principalement de la substance noire pars compacta (SNc) médiane mais également de l'ATV, et des afférences sérotoninergiques issues du noyau médian du raphé. Le core reçoit également des projections du cortex préfrontal (cortex insulaire agranulaire dorsal, pré-limbique dorsal, et cingulaire), des cortex ectorhinal, entorhinal latéral et périrhinal, de l'amygdale basolatérale, du subiculum dorsal, du noyau subthalamique (NST) médian, du globus pallidus (GP) médian, du PV dorsolatéral et du thalamus (noyaux intermédiodorsal, centromédian, paraténial et parafasciculaire). Le **shell** reçoit des afférences dopaminergiques issues principalement de l'ATV, ainsi que dans sa région latérale du noyau rétro-rubral et de la SNc. Il reçoit également des afférences sérotoninergiques issues des noyaux médian et dorsal du raphé et de la substance grise péri-acqueducule et des afférences noradrénergiques issues du locus coeruleus, du noyau du tractus solitaire et de la médulla ventro-latérale caudale. Le shell reçoit également des projections du cortex préfrontal (cortex insulaire agranulaire ventral, infra-limbique et pré-limbique ventral), des cortex orbital, piriforme et entorhinal médian et latéral, de l'amygdale basale, de l'hippocampe (subiculum ventral et corne d'Ammon, du thalamus (noyaux para-ventriculaire postérieur et antérieur, paraténial, médiodorsal, et parafasciculaire médian), de l'hypothalamus latéral, du noyau parabrachial, de l'aire pré-optique (partie médiane et latérale), du septum latéral et de l'habénula latérale (Groenewegen et coll. 1999) .

Efférences : Le **core** se projette sur la SNc et pars reticulata, la région dorsolatérale du PV, le noyau entopédonculaire médian et dans une moindre mesure l'hypothalamus latéral et le NST. Le **shell** projette sur l'ATV médiane et latérale, l'aire rétro-rubrale, la SNc dorsale, le noyau du raphé médian, la substance grise péri-acqueducule, la région ventromédiane du PV, l'aire préoptique, l'hypothalamus latéral et médian, le tegmentum mésencéphalique et l'amygdale étendue (Zahm 2000). Cette organisation anatomique complexe place le NAc à la frontière entre les structures limbiques et les structures associatives et motrices. En effet, le shell se projette sur la région ventromédiane du PV, qui se projette à son tour sur le noyau médiodorsal du thalamus. Celui-ci se projette sur les cortex prélimbique dorsal et insulaire agranulaire dorsal qui eux-mêmes innervent le core du NAc. Ces connexions successives forment ainsi une boucle ouverte entre le shell qui reçoit des informations limbiques, et le core, qui projette sur les structures de sortie des GB.

Implications fonctionnelles : La transmission dopaminergique du NAc est fortement impliquée dans les effets renforçants des récompenses naturelles et des drogues. En effet, les récompenses naturelles et la plupart des drogues d'abus entraînent une augmentation du taux de dopamine extracellulaire dans le NAc (Di Chiara et Imperato, 1988 ; Hernandez et Hoebel, 1988 ; Pettit et Justice, 1989 ; Weiss et coll. 1993 ; Wise et coll. 1995). La lésion des fibres dopaminergiques du NAc par l'injection de 6-OHDA (6-hydroxy-dopamine, une neurotoxine spécifique des neurones catécholaminergiques), inhibe l'auto-administration de psychostimulants (Roberts et coll. 1977 ; Pettit et coll. 1984 ; Caine et Koob, 1994). Par contre,

l'injection d'antagonistes dopaminergiques dans le NAc augmente l'auto-administration de cocaïne, ce qui est interprété comme une diminution des effets renforçants de la drogue, amenant l'animal à augmenter la quantité de drogue prise pour compenser la baisse de sensation ressentie (Phillips et coll. 1994). Les antagonistes dopaminergiques diminuent le comportement opérant conduisant à l'obtention de nourriture ou de saccharose (au moins quand l'effort demandé est important) (Hodge et coll. 1994 ; Nowend et coll. 2001). D'autre part, les animaux s'auto-administrent directement de l'amphétamine (psychostimulant, agoniste dopaminergique indirect) ou de la nomifensine (inhibiteur du système de recapture dopaminergique) dans le NAc (Hoebel et coll. 1983 ; Phillips et coll. 1994). De plus, l'injection de psychostimulants dans le NAc entraîne une hyperactivité locomotrice (Pijnenburg et coll. 1976). Ces deux effets (auto-administration dans le NAc et hyperactivité locomotrice) sont mimés par des agonistes dopaminergiques (Bordi et Meller, 1989 ; Dreher et Jackson, 1989 ; Plaznik et coll. 1989 ; Ikemoto et coll. 1997). De nombreuses données électrophysiologiques montrent également que les neurones du NAc répondent aux stimuli prédisant une récompense et à l'obtention de la récompense (Schultz et coll. 1992 ; Miyazaki et coll. 2004 ; Nicola et coll. 2004a ; Roitman et coll. 2005 ; Taha et Fields 2005 ; Wilson et Bowman, 2005). De plus, différentes sous-populations de neurones codent différentes récompenses (Schultz et coll. 1992 ; Carelli et coll. 2000 ; Miyazaki et coll. 2004 ; Roitman et coll. 2005 ; Wilson et coll. 2005). Il faut néanmoins préciser que les neurones du striatum dorsal codent également l'anticipation de la récompense en fonction de la valeur de la récompense attendue (Hassani et coll. 2001 ; Cromwell et Schultz, 2003). L'ensemble de ces données indique l'importance du NAc dans le traitement des informations liées à la récompense.

2.2. Le pallidum ventral

Anatomie : Le PV est également divisé en deux sous-régions le PV dorsolatéral et le PV ventro-médian présentant des différences anatomiques, morphologiques, neurochimiques et fonctionnelles (Fuller et coll. 1987 ; Zahm 1989 ; Zahm et Heimer 1990 ; Klitenick et coll. 1992 ; Groenewegen et coll. 1993 ; Maurice et coll. 1997 ; Zahm 2000). Les neurones du PV dorsolatéral sont principalement innervés par le core du noyau accumbens et le noyau subthalamique. Ils projettent principalement sur le NST et la substance noire pars compacta, ainsi que le striatum ventral. Les neurones du PV ventro-médian reçoivent principalement les projections du shell du noyau accumbens et projettent sur le noyau médiodorsal du thalamus et l'hypothalamus latéral, et de façon générale, les mêmes structures que le shell. Ainsi, les structures cibles du shell reçoivent les informations par deux voies, une voie inhibitrice directe et une voie « désinhibitrice » indirecte rappelant le fonctionnement des structures de sortie des GB.

Implications fonctionnelles : L'auto-administration de stimulations électriques est possible dans tout le PV et dépend de mécanismes dopaminergiques (Panagis et coll. 1995 ; Panagis et Spyraiki 1996). De plus, l'injection de psychostimulants dans le PV induit une préférence de place conditionnée, et augmente la

réponse pour un renforcement conditionné (Gong et coll. 1996 ; Fletcher et coll. 1998). D'autre part, la lésion du PV diminue l'auto-administration de cocaïne et d'héroïne (Hubner et Koob 1990) et abolit la préférence de place conditionnée pour de l'amphétamine (Hiroi et White, 1993). La préférence de place conditionnée pour la cocaïne peut être abolie par une lésion 6-OHDA des fibres dopaminergiques dans le PV (Gong et coll. 1997). Le PV est également impliqué dans l'aspect hédonique des récompenses (Pecina et coll. 2006). En effet, la lésion des régions centrale à caudale du PV provoque une aversion au goût sucré (Cromwell et Berridge, 1993). L'activation des récepteurs opioïdiques du PV augmente les réactions hédoniques positives au goût sucré ainsi que la prise alimentaire (Smith et Berridge 2005 ; Shimura et coll. 2006). Par contre, l'activation du PV par injection d'antagonistes des récepteurs GABA induit une augmentation de la prise alimentaire sans modifier les réactions hédoniques (Stratford et coll. 1999 ; Smith et coll. 2005 ; Shimura et coll. 2006). Des études électrophysiologiques ont montré que les neurones du PV codent les stimuli prédisant la récompense ainsi que l'impact hédonique des récompenses (Tindell et coll. 2004 ; Tindell et coll. 2005 ; Tindell et coll. 2006).

Le NAc et le PV, sont donc particulièrement impliqués dans le traitement des informations relatives aux récompenses. Il est également intéressant de noter que seul le core du NAc se projette, principalement via le PV, sur le NST, alors que le shell ne se projette pas du tout sur le NST. Ces afférences de structures limbiques (NAc, PV, cortex préfrontal) fournissent un support anatomique à un rôle du NST dans les processus motivationnels ([voir le chapitre sur le NST](#)) et suggère que le NST pourrait avoir sa place dans le circuit de la récompense. D'autant plus que, puisque le NST est sous influence directe du cortex préfrontal et de l'ATV, il devrait être considéré comme une structure d'entrée du circuit de la récompense permettant également le transfert vers la motricité de par son implication dans la boucle motrice.

2.3. Le système dopaminergique

2.3.1. La dopamine : un marqueur du plaisir ?

En 1954, Olds et Milner découvrent que les rats peuvent apprendre à s'auto-administrer un courant électrique de manière très importante lorsque l'électrode est située dans le faisceau médian du télencéphale. Ces auteurs ont également noté que l'auto-stimulation était souvent accompagnée de l'augmentation d'autres comportements motivés tels que manger et boire. Puisque la destruction des neurones dopaminergiques ou le blocage des récepteurs dopaminergiques par des antagonistes atténue fortement l'auto-stimulation, il a été proposé que la dopamine (DA) soit le neurotransmetteur du plaisir et que le système dopaminergique soit le système de la récompense (Wise, 1978). Par la suite, en observant que des doses modérées d'antagonistes dopaminergiques diminuent la réponse des animaux travaillant

pour des récompenses naturelles et des drogues d'abus, Wise (1982) propose sa théorie de « l'anhédonie ». Cette théorie postule que le plaisir produit par tous les types de récompenses, aussi bien la nourriture, que le sexe, les drogues d'abus ou toute autre récompense, est médiée par le système dopaminergique. En effet, les drogues d'abus stimulent l'activité locomotrice par un mécanisme dépendant de la dopamine (Wise et Bozarth, 1987), et facilitent l'auto-stimulation si le système dopaminergique est intact (Kornetsky et coll. 1979). Plus récemment, des études ont montré que pratiquement toutes les drogues d'abus (à l'exception des benzodiazépines) ainsi que la nourriture, augmentent la transmission dopaminergique, et particulièrement dans le NAc (Di Chiara et coll. 1988 ; Bassareo et Di Chiara, 1999). Cependant, de nombreux travaux (Beninger, 1983 ; Salamone et coll. 1991 ; Berridge et coll. 1998 ; Di Chiara et coll. 1998) contestent que la DA soit le substrat unique du plaisir et de la récompense.

2.3.2. La dopamine comme marqueur de la motivation incitatrice

Différentes théories postulent que la DA permet de percevoir la valeur incitatrice d'un stimulus récompensant, agissant ainsi pendant la phase du désir (Berridge et coll. 1998 ; Berridge, 2004). Ainsi, Salamone et coll. (Salamone et coll. 1991 ; 1994 ; 2002) proposent que la DA est nécessaire à la mise en place de la motivation pour travailler pour une récompense. Cette théorie de l' « apprentissage incitateur » suggère que la DA permet l'attribution des propriétés incitatrices pour une récompense (Beninger, 1983 ; Di Chiara, 1998 ; 1999 ; 2002). Pour Ikemoto et Panksepp (1999), la dopamine permet la promotion d'un comportement approprié. Enfin, Robbins, Everitt et coll. (Robbins et coll. 1989 ; Cador et coll. 1991 ; Robbins et Everitt, 1996 ; Parkinson et coll. 1999) proposent que la dopamine potentialise la réponse instrumentale lorsque la réponse est déclenchée en présence d'un stimulus approprié. Des travaux effectués sur des récompenses naturelles montrent que la dopamine ne semble pas être impliquée dans la motivation primaire ou plaisir. Si des études ont montré que la lésion des neurones dopaminergiques pouvait induire une aphagie (diminution ou perte de l'appétit) et une adipsie (diminution ou perte du besoin de boire) (Ungerstedt, 1971), il semblerait que ces effets soient plus dus à un déficit moteur induit par la déplétion dopaminergique du striatum latéral qu'à une diminution de la motivation primaire (Salamone et coll. 2002). En effet, l'injection d'antagonistes dopaminergiques par voie systémique ou dans le NAc ne modifie pas la quantité de nourriture ingérée (Weingarten et Martin, 1989 ; Ikemoto et Panksepp 1996 ; Barbano et Cador, 2006). D'autres part, les réactions hédoniques faciales ne sont pas affectées par une déplétion dopaminergique ni par une injection de neuroleptiques (antagonistes des récepteurs dopaminergiques), suggérant que la DA n'est pas nécessaire pour le plaisir (Treit et Berridge, 1990 ; Berridge et coll. 1998). De plus, les souris déficientes en DA (ne pouvant pas synthétiser la dopamine) préfèrent le sucrose ou la saccharine à l'eau (Cannon et Palmiter, 2003), tandis que les souris

« hyper-dopaminergiques » (déficientes en transporteur ré-internalisant la dopamine libérée dans la synapse) ne montrent aucune différence dans les réponses faciales hédoniques au sucre par rapport aux souris sauvages (Pecina et coll. 2003). Par contre, la DA semble être impliquée dans la phase anticipatoire et dans le désir, plus particulièrement quand l'effort à fournir est important. La dopamine serait alors impliquée dans l'évaluation du coût/bénéfice de l'action à entreprendre pour avoir accès au stimulus recherché (Salamone et coll. 2002). En effet, les neuroleptiques n'ont pas d'effet sur la motivation pour la nourriture lorsque la tâche à effectuer ne demande pas trop d'effort (Mason et coll. 1980 ; Ettenberg et coll. 1981 ; Horvitz et Ettenberg, 1991 ; McFarland et Ettenberg, 1998 ; Caul et Brindle, 2001 ; Barbano et coll. 2006). Par contre, lorsque l'effort demandé est élevé, la DA est nécessaire à l'engagement comportemental (Salamone et coll. 1991 ; Salamone et coll. 1994 ; Aberman et Salamone, 1999 ; Salamone et coll. 2001 ; Correa et coll. 2002). Par exemple, dans une tâche de labyrinthe en T composé de 2 bras : d'un bras contenant une récompense importante (4 pelletes de nourriture) et d'un bras contenant une petite récompense, le rat choisit le bras fortement récompensé même s'il reçoit une injection de neuroleptiques avant l'expérience ou s'il a subi une déplétion dopaminergique au niveau du NAc. Par contre, lorsqu'une barrière haute (44 cm) est placée au milieu du bras fortement récompensé, les rats contrôles choisissent généralement ce bras, alors que les rats ayant reçu une injection de neuroleptiques ou porteur d'une lésion dopaminergique choisissent le bras faiblement récompensé (Salamone et coll. 1994 ; Cousins et coll. 1996).

2.3.3. La dopamine comme marqueur des erreurs de prédiction de la récompense

D'autre part, de nombreuses données plaident en faveur de l'implication de la dopamine dans l'anticipation d'une récompense attendue. En effet, des études de micro-dialyse (échantillonnage de la quantité de neurotransmetteurs *in vivo*) en ont montré une augmentation de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal médian en présence de stimuli précédant l'obtention d'une récompense appétitive (Bassareo et Di Chiara, 1997 ; Merali et coll. 2004). Par ailleurs, des expériences de voltamétrie (méthode permettant la mesure de l'oxydation de la DA) suggèrent une augmentation de DA dans le NAc et le noyau caudé lors de la présentation d'un stimulus prédisant une récompense (Phillips et coll. 1993 ; Bassareo et coll. 1997 ; Merali et coll. 2004 ; Roitman et coll. 2004). Au niveau comportemental, les résultats sont plus contrastés. La déplétion dopaminergique ou l'administration d'antagonistes dopaminergiques diminuent les comportements d'anticipation d'une récompense naturelle (Blackburn et coll. 1987 ; Blackburn et coll. 1989 ; Weingarten et coll. 1989 ; McCullough et Salamone, 1992 ; Barbano et coll. 2006). Par contre, l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes dopaminergiques n'affecte pas l'anticipation de la nourriture lorsque celle-ci est habituelle (Jones et Robbins, 1992 ; Mistlberger et Mumby, 1992 ; Barbano et coll. 2006). Ces travaux semblent en accord avec ceux de

Schultz et coll. qui ont montré que les neurones dopaminergiques, qui sont activés par l'obtention de la récompense au début de l'apprentissage, sont ensuite activés par le stimulus prédisant la récompense mais ne sont plus activés lors de l'obtention de la récompense (Schultz et coll. 1993 ; 1997 ; 1998). En effet, il a été montré que, si les neurones dopaminergiques ne codent pas différemment des composés de nature différentes, par exemple, ils ne vont pas distinguer entre différents types de nourriture, différents liquides, différentes modalités sensorielles (vision, audition) ou des stimuli primaires ou conditionnés, ces neurones dopaminergiques répondent aux stimuli primaires tels que la nourriture si celle-ci n'était pas prévue. Ainsi, il a été montré que lorsqu'un singe touchait un écran en absence de tout stimulus prédictif, ses neurones dopaminergiques répondaient (Romo et Schultz, 1990). Néanmoins, au cours de l'apprentissage les neurones dopaminergiques vont de moins en moins répondre à l'arrivée de la récompense et de plus en plus répondre au stimulus prédictif de la récompense. Ainsi, à la fin de l'apprentissage, les neurones dopaminergiques ne répondent plus lors de l'obtention de la récompense, mais uniquement lors de l'apparition du stimulus prédisant de la récompense (Schultz et coll. 1993). Cependant, si une récompense attendue est omise, soit à cause d'une erreur faite par l'animal soit de manière volontaire par l'expérimentateur, les neurones dopaminergiques vont être inhibés au moment exact auquel la récompense était supposée arriver. De manière analogique, seule une première série de présentations de stimuli conditionnés va entraîner une réponse des neurones dopaminergiques, avec la répétition de stimuli prédisant une même récompense, la réponse des neurones dopaminergiques va également disparaître. Ainsi, à la fin d'un apprentissage entre un stimulus et une récompense, et lorsque cet exercice devient régulier, les neurones dopaminergiques ne vont plus répondre, ni pour la récompense, ni pour les stimuli prédictifs (Schultz, 1993). Cependant, les neurones dopaminergiques ne répondent pas, ou alors de manière moins importante à des stimuli aversifs lorsque ceux-ci sont associés de manière très proche dans le temps à des stimuli dont les propriétés physiques sont similaires aux stimuli appétitifs. L'activation des neurones dopaminergiques pour des stimuli aversifs est suivie par une inhibition (Mirenowicz et Schultz, 1996). De manière générale, il semblerait que les neurones dopaminergiques rapportent la différence entre ce qui était prévu et ce qui est véritablement arrivé, on parle d' « erreur de prédiction » (Schultz, 1997). Ces neurones fonctionnent comme un détecteur d'évènements récompensants positifs basé sur la prédiction, donnant un signal positif lorsqu'un événement appétant est meilleur que celui prévu, ne donnant pas de signal si l'événement appétant prévu a lieu et donnant un signal négatif si l'événement appétant est moins bien que celui prédit ([Figure 13](#)).

En conclusion, la dopamine semble donc être impliquée dans l'anticipation de stimuli très récompensants et dans l'effort à fournir pour obtenir une récompense, mais pas dans la motivation primaire.

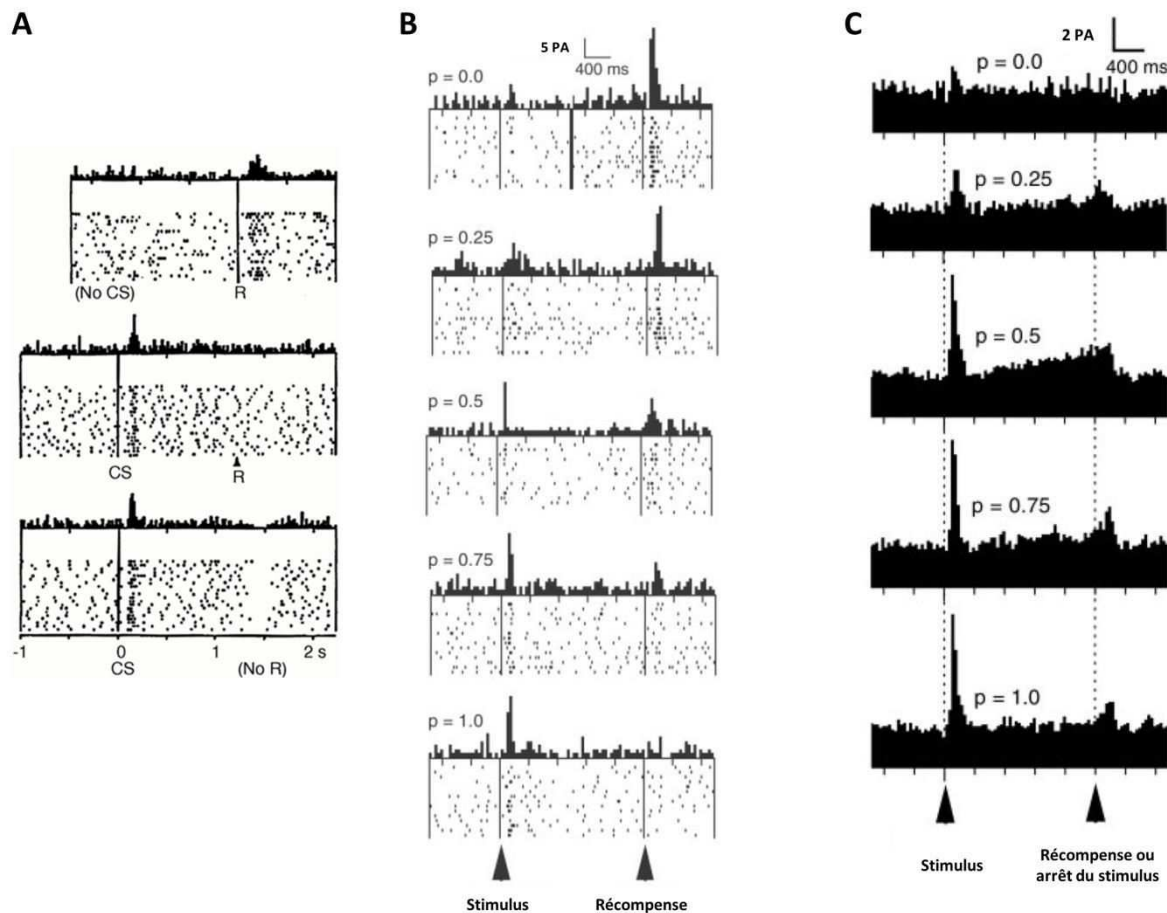


Figure 13 : Les neurones dopaminergiques et le codage de la prédiction de la récompense. **A: Codage des erreurs de prédiction de la récompense.** Avant l'apprentissage entre le stimulus conditionné (CS) et la récompense (R), les neurones dopaminergiques sont activés par l'occurrence d'une récompense inattendue (haut). Après apprentissage, les neurones dopaminergiques déchargent uniquement lors de la présentation du CS lorsque la récompense est attendue et plus lors de la présentation de la récompense (milieu). Lorsque le CS prédit une récompense, mais que la récompense n'est pas donnée (« No R »), les neurones dopaminergiques s'inhibent au moment où la récompense aurait dû être obtenue (bas). *D'après Schultz, 1998.* **B: Codage de la probabilité d'obtention de la récompense.** Lorsqu'un stimulus prédit l'occurrence d'une récompense avec une probabilité croissante, la réponse des neurones dopaminergiques décroît au moment de l'obtention de la récompense et augmente lors de l'apparition de ce stimulus. P, probabilité d'obtention de la récompense. *D'après Fiorillo et coll. 2003.* **C: Codage de l'incertitude.** Lorsqu'un stimulus prédit l'occurrence d'une récompense avec une probabilité croissante, les neurones dopaminergiques présentent une activité maintenue entre le stimulus et l'occurrence de la récompense. Cette activité soutenue est d'autant plus importante que l'incertitude est grande. P, probabilité d'obtention de la récompense. PA: potentiel d'action. *D'après Fiorillo et coll. 2003.*

3. LA DÉPENDANCE AUX DROGUES

La dépendance est caractérisée par une perte de contrôle sur la prise d'une « substance » dite d'abus. La dépendance est définie selon des critères précis dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4^{ème} édition). On dit qu'un sujet est dépendant si au moins trois de ces critères sont présents dans les 12 derniers mois : **La tolérance** : l'effet produit par une même dose est diminué d'où le besoin d'augmenter la quantité prise pour obtenir le même effet. **Le sevrage** : lors de

L'arrêt de la prise d'une substance un syndrome de sevrage apparaît et la seule façon de soulager ou de prévenir ce syndrome est de reprendre cette substance. **La substance** est prise en plus grande quantité et sur une période plus longue que prévue. **Un désir** persistant apparaît pour diminuer ou contrôler la prise de drogue. Beaucoup de **temps** est consacré à la recherche et la prise de drogue. Les **activités sociales sont abandonnées** au profit de la prise de drogue. L'utilisation de la drogue est poursuivie **en dépit des problèmes psychologiques ou physiques** persistants et récurrents causés ou exacerbés par la drogue.

De nombreuses théories ont été élaborées pour expliquer la mise en place de la dépendance : la théorie des processus opposants (Solomon et Corbit, 1974), la théorie du renforcement positif (Eikelboom et Stewart, 1982), la théorie de « l'incentive salience » (Robinson et Berridge, 1993), la théorie de l'apprentissage aberrant (Everitt et coll. 2001; Di Chiara, 2002) et la théorie de la dérégulation de l'homéostasie hédonique (pour revue, Koob et LeMoal, 2001).

Théorie des processus opposants

Selon la théorie des processus opposant (Salomon et Corbit, 1974), le développement et le maintien de la dépendance aux drogues résulteraient d'une sensibilisation des processus d'adaptation mis en place lors de la prise répétée de drogue. Ces processus viendraient contrecarrer les effets de substances d'abus (effets plaisant, hédonique) et seraient responsables de la tolérance et du malaise ressenti lors de l'arrêt de la prise de drogue. Cette théorie propose que la prise de drogue serait maintenue par un renforcement négatif, permettant d'éviter les souffrances physiques et de soulager le syndrome de « détresse psychologique » accompagnant le sevrage. Cette théorie a été développée pour expliquer les manifestations physiques très douloureuses du sevrage résultant de la dépendance à l'héroïne. Cependant, ce modèle possède différentes limites. En effet, bien que certaines drogues comme la cocaïne et l'amphétamine soient très toxicomanogènes, elles ne produisent pas ou peu de sevrage physique. De plus, le phénomène de rechute pour des substances d'abus peut avoir lieu après des années d'abstinence, longtemps après la période de sevrage.

Théorie du renforcement positif

La théorie du renforcement positif (Eikelboom et Stewart, 1982) postule que les drogues sont consommées pour leur capacité à produire du plaisir (euphorie). Cette théorie repose sur les données montrant que les drogues d'abus sont auto-administrées par les animaux et agissent comme des renforçateurs positifs. Cependant, cette théorie a également des limites. En effet, la prise de substance d'abus se poursuit alors que les effets plaisants de la drogue diminuent. Certains toxicomanes décrivent un état affectif négatif et même de la souffrance lors de la prise de drogue. De plus, la nicotine qui est une substance d'abus, n'induit aucune euphorie.

Théorie de « l'incentive salience »

Cette théorie a été proposée par Robinson et Berridge (1993), pour expliquer le désir intense et irrésistible des toxicomanes à consommer une drogue, en dépit de la diminution du plaisir ressenti et des conséquences négatives liées à son usage prolongé. Elle postule que la prise répétée d'une drogue induit des changements dans le fonctionnement des circuits neuronaux, changements qui se mettent en place progressivement et pouvant s'installer durablement. L'exposition chronique aux substances d'abus va principalement sensibiliser les circuits neuronaux impliqués dans la motivation et le désir pour une drogue (« wanting »), plutôt que les circuits impliqués dans les effets hédoniques (« liking »). Ces processus neuronaux sont classiquement impliqués dans les processus d'attribution d'une valeur motivationnelle positive (« incentive ») à la perception et à la représentation mentale des stimuli et des actions. D'après cette théorie il est postulé que ces circuits restent hypersensibles même lorsque la substance n'est plus consommée pendant de longues périodes (abstinence). Ainsi, lors d'une nouvelle exposition à la drogue ou aux stimuli qui lui ont été associés, ces circuits vont être réactivés, attribuant une valeur motivationnelle accrue à ces facteurs et provoquant un intense désir pour la drogue (« craving »). Ce processus serait responsable à la fois du maintien de la compulsion à consommer de la drogue et de la vulnérabilité persistante des toxicomanes à rechuter. Robinson et Berridge (1993) postulent que le système dopaminergique méso-cortico-limbique, qui serait impliqué dans l'attribution de propriétés motivationnelles aux renforçateurs naturels, se sensibiliserait au contact de la drogue et serait responsable de cette « sensibilisation motivationnelle ».

Théorie de l'apprentissage aberrant

Cette théorie (Di Chiara, 2002 ; Everitt et coll. 2001) est basée sur le fait que l'ensemble des processus motivationnels est sous-tendu par des processus d'apprentissage et une mémorisation des conséquences d'une action. Puisque la dépendance aux drogues est définie par un comportement compulsif et une vulnérabilité persistante, elle résulterait d'un apprentissage inadéquat entre les stimuli, la drogue et les comportements résultants. Ainsi, la toxicomanie serait définie comme un désordre des processus motivationnels impliqués dans la prise de drogue, caractérisés par un contrôle excessif exercé par des stimuli associés aux drogues. Les substances d'abus agiraient au niveau des structures impliquées dans l'acquisition d'une relation entre les stimuli, les comportements opérants et les effets motivationnels de ces comportements en stimulant de façon excessive et inadéquate ces structures. La répétition de la prise de la drogue d'abus entraînerait une sensibilisation de ces processus d'apprentissage, ce qui conférerait une valeur motivationnelle exacerbée à la drogue d'abus et aux stimuli associés. Une exposition ultérieure entraînerait la réactivation de ces circuits impliqués dans cet apprentissage aberrant conduisant à l'expression d'un comportement acquis compulsif et inadapté. Cet apprentissage aberrant

permet d'expliquer l'impact excessif et persistant des stimuli et de la drogue sur les toxicomanes et leur comportement excessif et compulsif envers l'obtention et la consommation de la drogue.

Théorie de la dérégulation de l'homéostasie : l'allostasie

Cette théorie (Koob et Le Moal, 2001) intègre les théories précédentes et notamment le renforcement positif, les processus opposants et la sensibilisation des effets motivationnels des drogues. Elle postule que les effets hédoniques des drogues et la sensibilisation des systèmes motivationnels jouent un rôle dans la mise en place de la dépendance aux substances d'abus. Les processus adaptatifs opposant se mettant ensuite en place afin de maintenir l'homéostasie (maintien des paramètres physiologique d'un organisme autour d'un point d'équilibre) seraient impliqués dans la poursuite de la prise de drogue. Les systèmes sous-tendant ces processus adaptatifs se sensibilisant, d'autres circuits neuronaux sont recrutés. L'activation de l'ensemble de ces systèmes modifiés par la drogue entraînerait un déplacement du point d'équilibre en dehors des limites de l'homéostasie : on parle alors d'allostasie. Cet état d'allostasie conduirait à une prise de drogue compulsive et chaque prise de drogue renforce en retour l'allostasie. Pendant l'abstinence, ce point d'équilibre ne peut plus être maintenu dans les limites homéostasiées à cause des neuroadaptations persistantes des circuits neuronaux. L'individu se retrouve dans un état d'équilibre modifié, expliquant ainsi l'impact du stress, des stimuli conditionnés et de la drogue sur la rechute. Koob et Le Moal (2001) suggèrent que le système neuronal impliqué dans la mise en place de la dépendance est le système mésolimbique. Ce circuit est responsable des effets renforçants et motivationnels des drogues. Les structures impliquées dans le stress, dont l'axe corticotrope, sont ensuite recrutées et se sensibiliseraient. En dernier lieu, les structures corticales et le circuit cortico-thalamo-striatal seraient activés et seraient donc responsables de la perte de contrôle sur la prise de drogue.

En conclusion, les théories des processus opposants et du renforcement positif ne peuvent expliquer, à elles seules, tous les aspects de la toxicomanie. Cependant, les processus de renforcement positif et négatif peuvent être impliqués dans l'initiation et le maintien de la prise de la drogue d'abus. Les théories de « l'incentive salience » et de l'apprentissage aberrant suggèrent que le processus central de la dépendance consiste en une sensibilisation des effets motivationnels des drogues et des stimuli associés, expliquant à la fois les comportements compulsifs et la rechute. Néanmoins, pour la théorie de l'apprentissage aberrant, cette sensibilisation est effectuée au moment de l'acquisition des relations entre stimuli, drogue et comportements alors que pour la théorie de « l'incentive salience », elle est effectuée au moment de l'expression des propriétés motivationnelles attribuées lors de la réexposition aux drogues et aux stimuli associés. En revanche, la théorie de la dérégulation de l'homéostasie propose que les différents aspects de la toxicomanie ne résultent pas de la sensibilisation d'un seul système, mais d'un ensemble de circuits neuronaux.

4. LES MODÈLES DE LA DÉPENDANCE

Afin d'étudier et de mieux comprendre les processus neurobiologique conduisant à la dépendance, différents modèles animaux ont été mis en place. S'il n'existe évidemment pas de modèle complet permettant d'étudier le développement de la dépendance dans sa totalité, chacun de ces modèles se focalisent sur les différentes étapes de la mise en place de la dépendance : la dérégulation de la consommation de la drogue, la recherche de drogue, le sevrage ou encore la rechute. L'ensemble de ces modèles utilise ainsi différents protocoles basés soit sur des modèles de consommation de drogue, soit sur les modèles de recherche de drogue. La consommation de drogue est étudiée grâce à des techniques d'auto-administration de drogue intraveineuse ou intra-orale en accès court ou long, des procédures d'extinction et des procédures de rechute induite par la drogue. La recherche de drogue est quant à elle étudiée grâce à des techniques de préférence de place conditionnée, des procédures de rechute induite par un stimulus associé à la drogue, ou bien encore par des protocoles de renforcement de second ordre. Nous nous focaliserons principalement sur les modèles basés sur les techniques d'auto-administration de drogue intraveineuse en accès court ou long.

4.1. L'auto-administration intraveineuse de drogue en accès court

L'auto-administration intraveineuse de drogue par les animaux est un modèle qui correspond bien à la façon dont les drogues, qui ont un fort potentiel d'abus (ex : l'héroïne, voir le chapitre suivant), sont utilisées chez l'homme. Ce modèle animal est considéré comme prédictif d'une utilisation potentiellement abusive d'une drogue (Collins et coll. 1984). C'est également un outil très puissant pour étudier les effets renforçants des drogues (Koob et Goeders, 1989). L'auto-administration intraveineuse de cocaïne ou d'héroïne produit des comportements caractéristiques qui se prêtent parfaitement aux études pharmacologiques et neuropharmacologiques. Dans ce modèle les animaux doivent appuyer sur un levier pour s'injecter une dose de drogue directement dans les veines. Cette injection intraveineuse est permise grâce à un cathéter inséré dans la veine jugulaire de l'animal et qui est relié à une seringue contenant la drogue, le tout étant injecté grâce à une pompe poussant la seringue. Les animaux soumis à une procédure de ratio fixe 1 (FR1), c'est à dire qu'un seul appui sur le levier est nécessaire à l'injection de la drogue, vont développer un comportement de consommation de drogue très stable lorsque l'accès à la drogue est limité dans le temps. Dans cette procédure, lorsque la dose de drogue injectée est diminuée, les animaux vont augmenter leur consommation, amenant l'animal à augmenter la quantité de drogue prise pour compenser la baisse de sensation ressentie. A contrario, lorsque la dose de drogue est augmentée, les

animaux vont diminuer leur consommation de drogue. Ce comportement suggère que les animaux cherchent à compenser la modification de la dose reçue qui modifie probablement les effets renforçants de la drogue. De la même manière, l'injection d'antagonistes dopaminergiques en même temps que la cocaïne, va augmenter le nombre d'appuis des animaux pour s'auto-administrer la drogue. À l'inverse, l'injection d'agoniste dopaminergique en même temps que la cocaïne va entraîner une diminution du nombre d'appuis des animaux, suggérant que les effets de l'agoniste dopaminergique et de la cocaïne s'additionnent, peut-être dû à leur action sur les mêmes récepteurs (Caine et Koob, 1993).

L'utilisation de différents protocoles de renforcement peut fournir de nombreuses informations, notamment, l'augmentation de ratio fixe peut fournir la preuve que l'animal ne se contente pas d'appuyer de manière hasardeuse sur le levier puisque les animaux vont augmenter le nombre d'appuis pour recevoir la dose habituelle de drogue. L'introduction d'un levier inactif, va également permettre de vérifier que les animaux appuient plus sur le levier actif, suggérant qu'ils recherchent les effets renforçant de la drogue et n'appuient pas simplement par habitude.

Il est également possible d'utiliser des protocoles de renforcement de second ordre permettant de mesurer les efforts que les animaux sont prêt à fournir pour travailler pour la drogue (ou motivation) (Katz et Goldberg, 1991 ; Schindler et coll. 2002). Dans ce protocole de second ordre, l'appui sur le levier va être associé à l'apparition d'un stimulus lumineux en même temps que l'injection de drogue. Au fil des essais, le stimulus va acquérir des propriétés renforçantes. Ainsi, de manière différente à ce que nous avons vu précédemment dans le protocole de renforcement simple, où le nombre d'appui sur le levier diminue lorsque la dose de drogue injectée augmente, dans le protocole de second ordre, les animaux vont d'autant plus appuyer sur le levier que la dose de drogue augmente (Goldberg et coll. 1975 ; Kelleher, 1975 ; Goldberg et Garner, 1981 ; Muntaner et coll. 1991). Ce protocole pourra ensuite être utilisé pour tester les phénomènes de rechute lors de la présentation de ce stimulus.

Il est également possible de mettre à la disposition de l'animal une récompense naturelle en parallèle de la drogue qu'il peut s'injecter. Ces protocoles permettent d'évaluer l'effet des traitements pharmacologiques sur la sélectivité des animaux en faveur de la drogue ou des récompenses naturelles (ex : nourriture). Par exemple, ce protocole a permis de montrer que la lésion des neurones dopaminergiques de l'ATV réduisait les effets renforçants de la cocaïne, sans altérer la consommation de nourriture (Caine et Koob, 1994).

Enfin, afin d'évaluer de manière direct les effets renforçant des drogues auto-administrées en intraveineux, il est possible d'utiliser un protocole de ratio progressif, afin de mesurer la motivation des animaux à travailler pour la drogue.

4.2. Accès long : le modèle d'escalade de prise de drogue

Le protocole précédent dans lesquels les animaux ont une consommation de drogue stable, ne permet pas d'étudier la transition d'une consommation récréative d'une drogue, qui n'induit pas de dépendance, à une consommation incontrôlée et compulsive de drogue, à la base de la dépendance. En effet, l'un des critères de la dépendance, la tolérance, est l'augmentation incontrôlée des doses de drogues prises au fil du temps. Une façon d'étudier ce phénomène, est de prolonger l'accès à la drogue des animaux. Ainsi, pour la cocaïne le fait de passer de 1h à 6h d'auto-administration, va permettre aux animaux d'augmenter leur prise de drogue de manière constante, au-delà de la quantité maximale d'héroïne qu'ils consommaient en accès court (1h) : on parle d'escalade (Ahmed et Koob, 1998). Dans ce modèle, la consommation de drogue augmente à la fois pour la session entière, mais également pendant la première heure d'auto-administration, suggérant que ce type de protocole induit une augmentation de l'effet renforçant de l'héroïne alors que la dose injectée ne varie pas. Afin d'évaluer les changements des aspects renforçants et incitateurs d'une drogue dans ce modèle d'escalade, il est possible de mesurer les effets renforçateurs de la drogue grâce à un protocole de ré-escalade ou un test de préférence de place conditionnée (Deroche et coll. 1999). Nous ne détaillerons que le protocole de ré-escalade. Dans ce test, l'auto-administration de drogue a lieu après l'extinction du comportement d'auto-administration, caractérisé par une absence d'auto-injection de drogue prolongé (14 jours), ainsi en absence de drogue les animaux vont progressivement arrêter de travailler pour la drogue. A la fin de cette période d'extinction, il sera ensuite possible de mesurer les effets renforçants de la drogue lorsque les animaux auront à nouveau la possibilité de s'auto-administrer de la drogue. Il a ainsi été montré qu'à la suite d'une première exposition aux drogues opioïdes, suivant l'extinction de la prise de drogue, un processus de ré-escalade était induit pour les drogues opioïdes, chez le rat (Davis et Smith, 1976 ; Wit et Stewart, 1983).

CHAPITRE V. L'HÉROÏNE : UNE DROGUE D'ABUS

1. L'héroïne

L'héroïne est une drogue opioïde semi-synthétique obtenu à partir du pavot à opium. Synthétisée pour la première fois en 1874, elle a d'abord été utilisée pour lutter contre les maladies respiratoires comme la tuberculose, la douleur et même pour soigner l'addiction à d'autres drogues opioïdes car on la pensait sans effet d'accoutumance. L'héroïne est une drogue faisant partie des dépresseurs du système nerveux central, c'est à dire qu'elle déprime les fonctions psychiques d'un individu en diminuant le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau. L'héroïne a ainsi la propriété de rendre l'organisme moins réceptif aux stimuli extérieurs et de diminuer l'anxiété.

2. Les récepteurs opioïdiques

Les drogues opioïdes sont connues pour agir sur les récepteurs opioïdes endogènes (ex : enképhalines, endorphines et dynorphines) qui sont des peptides naturellement sécrétés par l'hypophyse et l'hypothalamus, alors qu'une drogue comme l'héroïne est un alcaloïde issu du pavot à opium. Néanmoins, les drogues opioïdes comme l'héroïne agissent sur trois types de récepteurs : μ , δ et κ (Martin, 1983 ; Pert et Snyder, 1973 ; Snyder et Pasternak, 2003). Ces récepteurs sont retrouvés dans l'ensemble du SNC, mais dans des concentrations différentes. Les plus grandes concentrations de récepteurs opioïdes se retrouvent au niveau du thalamus, du striatum et du noyau accumbens (NAc) (Mansour et coll. 1993 ; 1994a, b, c, 1995).

3. Mode d'action des récepteurs opioïdiques au niveau cellulaire

In vitro, il a été démontré que les drogues opioïdes agissent sur deux mécanismes différents en modifiant soit la désensibilisation, soit l'internalisation des récepteurs aux opioïdes endogènes (Noble et Cox, 1996 ; Trapaidze et coll. 1996 ; Liu et Anand, 2001). L'ensemble de ces mécanismes met en jeu des protéines kinase et des phospholipases (Liu et Anand, 2001). Par exemple, la désensibilisation des récepteurs μ passe par une protéine kinase C (Mestek et coll. 1995 ; Narita et coll. 1995). Après fixation des peptides opioïdes endogènes, les récepteurs μ , δ mais pas κ , seront internalisés de manière rapide par endocytose (Gaudriault et coll. 1997). Puisqu'il a été montré que la morphine (alcaloïde issu du pavot à opium) empêche l'internalisation (Keith et coll. 1996) de ces récepteurs, il a été suggéré que l'internalisation de ces récepteurs avait un rôle important dans l'efficacité des drogues opioïdes et pouvait conduire aux changements neurobiologiques conduisant à la dépendance (Keith et coll. 1998). L'activation des récepteurs opioïdes conduit également au recrutement de protéine G_i (Liu et Anand, 2001) activant certains canaux potassium (K^+) et inhibant des canaux calcium (Ca^{2+}), induisant une

inhibition des neurones ciblés. Ce mécanisme affectant le Ca^{2+} , va également conduire à une diminution de l'excitabilité des neurones, contribuant aux effets inhibiteurs des drogues opioïdes (Nestler, 2004 ; Nestler et Malenka, 2004). L'activation de cette protéine G_i va également modifier le niveau de seconds messagers comme l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPc) et le Ca^{2+} . Cette modulation va induire l'activation de protéines kinases de transduction agissant, à leur tour, sur l'expression des gènes par l'intermédiaire de facteurs de transcription tels que « cAMP response element binding protein » (CREB) et Δ FosB, modifications génétiques pouvant aboutir à la mise en place de la dépendance (Figure 14). CREB contrôle la production de la dynorphine synthétisée au niveau du NAc qui inhibe la synthèse de dopamine au niveau de l'ATV (Margolis et coll. 2003), déclenchant la tolérance en diminuant progressivement l'effet renforçant de la drogue. Des études menées sur des souris mutantes qui produisent des quantités excessives de Δ FosB dans le NAc ont révélé une hypersensibilité de ces animaux à la morphine (Zachariou et coll. 2006). Quand on empêche ces souris droguées d'avoir accès à la morphine, puis qu'on en restaure l'accès, on constate que ces souris sont particulièrement vulnérables à la rechute. Δ FosB contribuerait ainsi, à l'augmentation à long terme de la sensibilisation du circuit de la récompense pour des drogues d'abus.

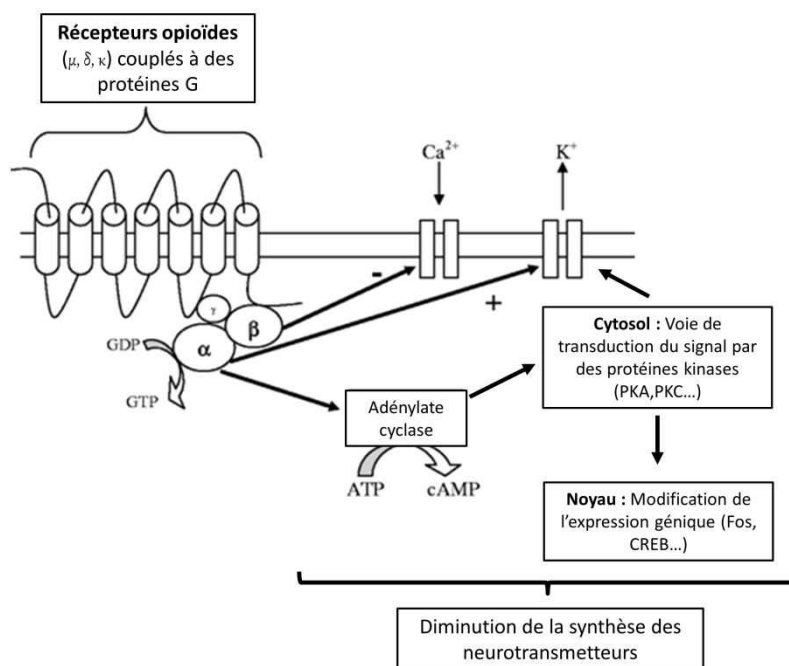


Figure 14 : Mode d'action des opioïdes au niveau moléculaire. Les différents peptides opioïdes agissent sur la neurotransmission des neurones en altérant les propriétés fonctionnelles et phénotypiques des neurones par le mécanisme générale illustré ci-dessus. Les opioïdes se fixent sur des récepteurs couplés aux protéines G qui vont soit directement moduler des canaux ioniques membranaires, soit vont agir par l'intermédiaire d'une enzyme, l'adénylate cyclase. L'adénylate cyclase va à son tour moduler des protéines kinases cytosoliques. A leur tour, ces protéines kinases qui agissent au niveau de la membrane plasmique, du cytosol et du noyau régulant des voies de transduction du signal cellulaire à court ou à long terme.

4. Le système opioïdérique : plaisir et motivation

L'implication du système opioïdérique dans le traitement de la récompense a été particulièrement étudiée pour la nourriture. Le système opioïdérique intervient dans le contrôle de la

quantité de nourriture ingérée chez les rats rassasiés (Glass et coll. 1999 ; Bodnar, 2004 ; Levine et Billington, 2004). La régulation de la prise de nourriture par le système opioïdérique passe par la modulation des propriétés hédoniques ou la « palatabilité » (Berridge, 1996 ; Glass et coll. 1999 ; Kelley et Berridge, 2002a). En effet, les antagonistes opioïdériques diminuent la prise de nourritures hautement renforçantes telles que les nourritures sucrées ou grasses (Giraud et coll. 1993 ; Agmo et coll. 1995 ; Cleary et coll. 1996 ; Yeomans et Gray, 1997 ; Glass et coll. 1999 ; Kelley et Berridge, 2002b ; Barbano et coll. 2006), tandis que les agonistes l'augmentent (Bakshi et Kelley, 1993b ; Doyle et coll. 1993 ; Zhang et Kelley, 1997). De plus, les agonistes opioïdériques augmentent les réactions affectives positives au goût sucré (Doyle et coll. 1993 ; Pecina et Berridge, 1995 ; Rideout et Parker, 1996 ; Pecina et Berridge, 2000), tandis qu'ils ont tendance à supprimer les réactions négatives aversives déclenchées par les goûts amers (Parker et coll. 1992). Ainsi, les opiacés produisent un déplacement des réactions aux goûts vers un pôle affectif positif, augmentant le plaisir au goût sucré et diminuant l'aversion aux goûts amers (Berridge, 2003). A l'inverse, les antagonistes opioïdériques diminuent le plaisir lié aux goûts sucrés (Parker et coll. 1992 ; Drewnowski et coll. 1995 ; Hill et Kiefer, 1997).

Il a également été montré que les drogues opioïdes avaient également des propriétés incitatrices. En effet, injectées dans les ventricules cérébraux ou dans l'ATV, les drogues opioïdes entraînaient de la préférence de place conditionnée (Phillips et LePiane, 1982 ; Amalric et coll. 1987) et augmentaient l'effort fourni pour obtenir de la nourriture palatable chez les animaux rassasiés (Hayward et coll. 2002 ; Zhang et coll. 2003 ; Barbano et coll. 2006).

5. Le système opioïdérique et la dépendance

Le système opioïdérique est également fortement impliqué dans les effets des drogues opiacées puisqu'il a été démontré que les opioïdes pouvaient provoquer des comportements d'auto-administration et une augmentation de préférence de place conditionnée quand ils sont directement injectés dans le cerveau (Malick et Goldstein, 1977). Ainsi, de nombreux résultats suggèrent que le NAc et l'ATV sont les principaux responsables des propriétés renforçantes de l'héroïne et qu'ils peuvent être dépendant ou indépendant des effets liés à la dopamine (DA) (Stinus et coll. 1980 ; 1989 ; Goeders et coll. 1984 ; Pettit et coll. 1984 ; Shippenberg et coll. 1992 ; McBride et coll. 1999 ; van Ree et coll. 1999) (Figure 15). En effet, l'injection d'antagonistes opioïdériques dans l'ATV et le NAc augmente l'auto-administration d'héroïne (Britt et Wise, 1983 ; Corrigan et Vaccarino, 1988), amenant l'animal à augmenter la quantité de drogue prise pour compenser la baisse de sensation ressentie, suggérant que ces structures sont importantes pour l'expression des propriétés renforçantes des opioïdes (Bozarth et Wise, 1983).

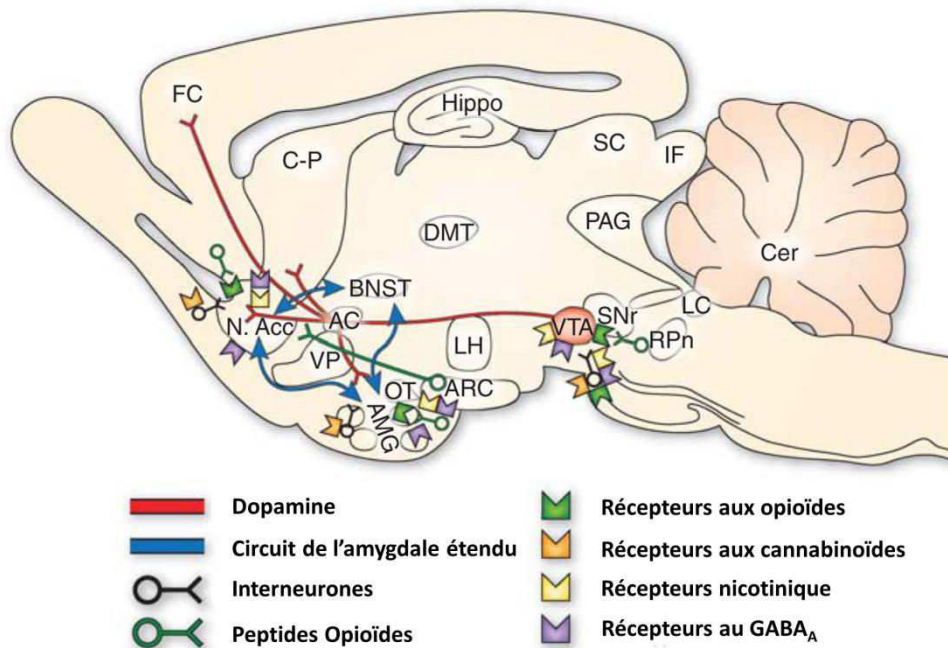


Figure 15 : Le système de la récompense et les principales voies et récepteurs impliqués dans les effets renforçants des drogues d'abus. D'après Koob et Le Moal, 2001. Coupe sagittale de cerveau de rongeur représentant les projections ascendantes et descendantes entre le prosencéphale ventral (noyau accumbens (NAc), tubercule olfactif et les aires septales) et le mésencéphale ventral (aire tegmentale ventrale (ATV)). La **cocaïne** et l'**amphétamine** augmente le niveau de dopamine (DA) dans le NAc et l'amygdale via une action directe sur les terminaisons dopaminergiques (blocage recapture de DA). Les **opioïdes** activent les récepteurs opioïdes endogènes de l'ATV, du NAc et de l'amygdale. Les opioïdes facilitent également le relargage de dopamine dans le NAc via son action sur l'ATV ou le NAc, mais il est également suspecté que les opioïdes agissent sur des éléments indépendants du système dopaminergique. L'**alcool** active les récepteurs GABA_A ou facilite la libération de GABA dans l'ATV, le NAc et l'amygdale. L'alcool est également suspecté de faciliter la libération de peptides opioïdes dans l'ATV, le NAc et le noyau central de l'amygdale. L'alcool facilite la libération de DA dans le NAc via une action soit sur l'ATV ou le NAc. La **nicotine** active les récepteurs à l'acétylcholine (ACh) dans l'ATV, le NAc et l'amygdale directement ou indirectement via les interneurones. Les **cannabinoïdes** activent les récepteurs CB1 dans l'ATV, le NAc et l'amygdale. Ils facilitent la libération de DA dans le NAc via un mécanisme inconnu passant soit par l'ATV ou le NAc. Les flèches bleues représentent les interactions à l'intérieur de l'amygdale étendue, un système supposé jouer un rôle dans les effets renforçants des psychostimulants. Le trait rouge représente les principales voies de projection des neurones DA de l'ATV. AC, commissure antérieure ; AMG, amygdale ; ARC, noyau arqué ; BNST, noyau du lit de la strie terminale ; Cer, cervelet ; C-P, noyau caudé-putamen ; DMT, thalamus dorsomédian ; FC, cortex frontal ; Hippo, hippocampe ; IF, colliculus inférieur ; LC, locus coeruleus ; LH, hypothalamus latéral ; MFB, faisceau médian du prosencéphale ; N Acc., noyau accumbens ; OT, tractus olfactif ; PAG, substance grise périaqueducal ; RPn, noyau reticulé du pont ; SC, colliculus supérieur ; SNr, substance noire reticulée ; VP, Pallidum ventral ; VTA, aire tegmentale ventrale.

Il a également été montré que la lésion du NAc bloquait l'auto-administration d'héroïne et de morphine (Zito et coll. 1985 ; Dworkin et coll. 1988a). Si la lésion sélective du core ou du shell du NAc n'a pas montré d'effet à long terme sur l'auto-administration d'héroïne dans un processus de renforcement continu (Hutcheson et coll. 2001), la lésion du core, mais pas celle du shell, a montré diminuer de manière importante l'acquisition lors d'un protocole de renforcement de second ordre (Hutcheson et coll. 2001), suggérant un rôle important du core du NAc dans la recherche d'héroïne. Le rôle du pallidum ventral (PV) a également été impliqué dans le comportement d'auto-administration d'héroïne (Hubner et Koob, 1990). En effet, la lésion du PV bloque l'auto-administration d'héroïne. L'ensemble de ces données suggère que les régions impliquées dans le traitement des récompenses comme l'ATV, le NAc et le PV sont critiques dans la mise en place des effets renforçants des drogues

opiacées. Cependant, comme nous l'avons mentionné plus haut, les propriétés renforçantes des drogues opioïdes mettraient en jeu des mécanismes indépendants de la DA et de l'ATV. En effet, il a été montré que la déplétion DA du NAc diminue l'auto-administration des psychostimulants et de cocaïne (Roberts et coll. 1977 ; 1980 ; Lyness et coll. 1979), mais pas d'héroïne ni de morphine (Ettenberg et coll. 1982 ; Pettit et coll. 1984 ; Smith et coll. 1985 ; Dworkin et coll. 1988b). Des résultats similaires ont été retrouvés en étudiant l'influence d'antagonistes DA sur l'auto-administration d'héroïne (Ettenberg et coll. 1982 ; Gerrits et coll. 1994 ; Hemby et coll. 1996). Il a également été montré que l'injection d'halopéridol (un bloqueur des récepteurs dopaminergiques) au niveau du NAc, de l'amygdale et du cortex préfrontal, n'avait pas d'effet sur le comportement d'auto-administration d'héroïne (van Ree et Ramsey, 1987). Afin de clarifier l'implication ou non de la DA dans la mise en place de la dépendance à l'héroïne, des travaux testant la dépendance des animaux aux drogues opioïdes grâce à un test de préférence de place conditionnée ont été effectués. Les résultats ont conduit vander Kooy et coll. à suggérer l'existence de deux systèmes motivationnels pour la dépendance aux opioïdes, mettant en jeu le système dopaminergique méso-cortico-limbique et celui impliquant le PPN-NAc-PV (Becchara et coll. 1992 ; 1995 ; van der Kooy, 1997). Néanmoins, l'une des principales limites de cette hypothèse est qu'elle n'a pas pu être mise en évidence dans des modèles d'auto-administration de drogue et que le conditionnement de place préférée pouvait être altéré en injectant des drogues opioïdes dans l'ATV et pas dans le NAc (Bals-Kubic et coll. 1993).

En conclusion, l'ensemble de ces données indique que le système opioïdier est impliqué à la fois dans l'aspect hédonique des récompenses ainsi que dans l'effort à accomplir pour les obtenir, et ceci, mettant en jeu des mécanismes qui pourraient être indépendants de la DA et de l'ATV.

CHAPITRE VI. LE NOYAU SUBTHALAMIQUE

I. ANATOMIE

Le NST est une petite structure dense et très vascularisée, située entre la zona incerta (ZI) dorsalement, le pédoncule cérébral ventralement, l'hypothalamus latéral médialement et la substance noire caudalement. Partant du rongeur jusqu'au primate humain, le NST évolue d'un noyau ouvert à un noyau fermé. Chez le rat le noyau est considéré ouvert puisque ses dendrites pénètrent la ZI, l'hypothalamus latéral et le pédoncule cérébral (Afsharpour, 1985a, b). Inversement, le NST est fermé chez le chat (Ramon y Cajal, 1955), le singe et l'homme, où ses dendrites sont strictement limitées au noyau, bien que la présence de quelques arbres dendritiques de cellules fusiformes du NST ait été noté dans le pédoncule cérébral (Rafols et Fox, 1976). Chez le primate humain et non humain, le NST se décompose en trois territoires fonctionnels. Ses deux tiers dorso-latéraux constituent le territoire sensorimoteur, son tiers ventral constitue le territoire associatif et son extrémité médiale constitue le territoire limbique. Chez le rongeur, les limites entre ces territoires fonctionnels sont cependant nettement moins marquées (Afsharpour, 1985a ; Groenewegen et Berense, 1990a ; Parent et coll. 1995b ; Joel et coll. 1997 ; Hamani et coll. 2004) (Figure 16).

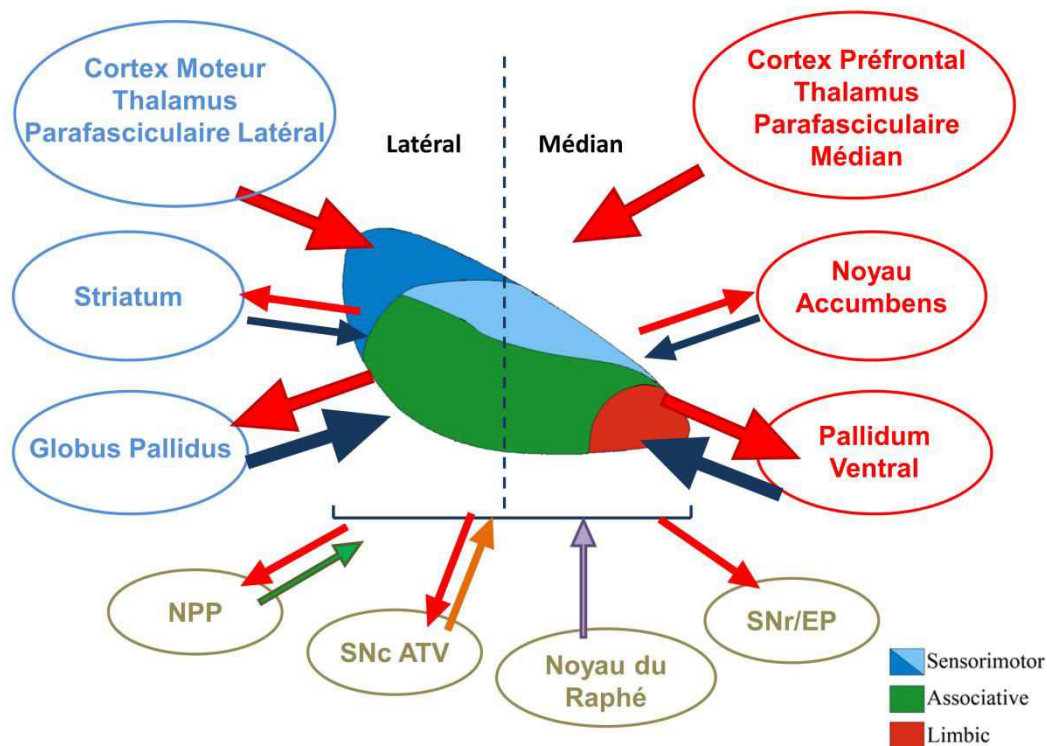


Figure 16 : Territoires fonctionnels, afférences et efférences du noyau subthalamique. Représentation des différents territoires fonctionnels du NST : sensorimoteur (bleu foncé et clair), associatif (vert) et limbique (rouge). Structures projetant vers le NST médian (rouge), vers le NST latéral (bleu) ou vers la totalité du NST (marron). Les pointillés séparent la partie médiane de la partie latérale du NST. Les flèches représentent les connexions anatomiques entre les différentes structures des ganglions de la base (GB). La taille des flèches représente l'importance des connexions. La couleur des flèches représente leur neurotransmetteur ou neuro-modulateur : glutamate (rouge), GABA (bleu), dopamine (orange), sérotonine (vert). NPP, noyau pédonculopontin ; SNc, substance noire compacte ; ATV, aire tegmentale ventrale ; SNr, substance noire réticulée ; EP, noyau entopédonculaire ou segment interne du globus pallidus.

1.1. LES NEURONES DU NST

Chez le rat, le NST contient 25 000 neurones dans un volume de 0,8 mm³. La taille des corps cellulaires varie de 10 x 25 µm à 19 x 88 µm (Hammond et Yelnik, 1983). Les corps cellulaires possèdent de nombreuses épines dendritiques et produisent de 2 à 6 dendrites primaires (Kita et coll. 1983 ; Afsharpour, 1985a, b). Le NST est principalement composé de neurones glutamatergiques, ce qui fait de lui la seule structure excitatrice des GB. La présence d'interneurones dans le NST reste controversée dans plusieurs espèces. Néanmoins il a été montré que chez l'homme le NST contenait des neurones GABAergiques (GABA : acide gamma-aminobutyrique) (Levesque et Parent, 2005), suggérant une présence d'interneurones inhibiteurs. De plus, 50% des neurones glutamatergiques du NST possèderaient des collatérales d'axone (Kita et coll. 1983), pouvant également jouer le rôle d'interneurone (Iwahori, 1978 ; Afsharpour, 1985a). L'arborisation dendritique des neurones du NST s'étend à l'ensemble du noyau. Bien que l'orientation de ces arborisations dendritiques soit très variable d'un neurone à un autre, ces arborisations se distribuent sous la forme d'une ellipse aplatie de dimensions 100 x 600 x 300 µm, et orientée suivant l'axe principal du NST (Hammond et Yelnik, 1983). Même si la majorité des neurones du NST est de type Golgi I (neurone de projection), ils peuvent être classés en fonction de la forme de leur corps cellulaire et de leur arborisation dendritique. Chez le cochon d'Inde, nous pouvons distinguer trois groupes de neurones. Les neurones multipolaires (type I) d'où émergent de 3 à 6 dendrites primaires se propagent dans toutes les directions à partir de chaque extrémité de leur corps cellulaire. Ils représentent de 55% à 89% de la population des neurones du NST. Les neurones bipolaires (type II) d'où émergent deux dendrites primaires à chacun des pôles opposés du corps cellulaire fusiforme, mesurent de 20 à 40 microns de long. Ils représentent de 11% à 40% des neurones du NST. Et enfin, les neurones dits de type III mesurent entre 15 et 20 microns de diamètre et présentent une ou deux dendritiques primaires naissant à un seul pôle du corps cellulaire. Ils comptent pour environ 5% des neurones du NST (Afsharpour, 1985 ; Robak et coll. 2000). Ces trois catégories ont également été retrouvées chez le chat (Romansky et Usunoff, 1985). Le nombre maximum de bifurcations pour chaque neurone du NST a été évalué entre 6 et 7 et il a été montré que les neurones du NST possédaient un maximum de 27 à 28 dendrites finales (Hammond et Yelnik, 1983 ; Kita et coll. 1983). Au niveau des épines dendritiques, il a été montré que leur distribution suit un gradient croissant lorsqu'on s'éloigne du corps cellulaire, les dendrites se trouvant principalement aux extrémités distales des dendrites primaires et secondaires. En moyenne la distance entre chaque épine dendritique est de 10 microns (Hammond et Yelnik, 1983). La longueur totale moyenne des dendrites des neurones du NST a été estimée à 6 059 +/- 639 microns, soit un nombre moyen de 606 +/- 64 épines dendritiques par neurone. Chez le singe, il a été trouvé cinq groupes de neurones de projections. Parmi ces neurones, 48% se projettent sur le GPe et sur le GPi, 21% projettent à la fois sur le GPe, le GPi et la SNr, 17% projettent uniquement sur le striatum, 11% projettent uniquement sur le GPe et 3% projettent à la fois sur le GPe et la SNr (Sato et coll. 2000). D'autres études chez le rat

ont montré que 94% des neurones du NST se projetaient à la fois sur le GPe et la SNr (Van Der Kooy et Hottori, 1980). Ces études ont été complétées par la découverte de bifurcations axonales et qu'une majorité de ces neurones observés bifurquait dans le plan rostro-caudal formant un « T », proche des corps cellulaires du NST et également dans le pédoncule cérébral. Cette étude a également montré que la majorité des neurones du NST se projetaient dans plusieurs structures des ganglions de la base (GB), innervant à la fois la SNr, le GPi, le GPe et le Striatum (Koshimizu et coll. 2013). Au niveau des boutons synaptiques, il a été compté qu'en moyenne les axones des neurones du NST possédaient 1 269 +/- 845 boutons synaptiques. Il a également été montré que le GPe recevait le plus grand nombre de boutons synaptiques venant des axones du NST avec 457 +/- 425 synapses, la SNr recevait 400 +/- 347 synapses, le Striatum recevait 126 +/- 143 synapses et la GPi est la structure qui reçoit le moins de boutons synaptiques avec 106 +/- 100 synapses. Ces données soulignent l'importance fonctionnelle du « poids » des connexions entre le NST et les autres noyaux des GB et notamment l'importante interaction qu'entretiennent le GPe et le NST.

Ainsi, l'existence des différentes formes d'arbres dendritiques, du nombre de dendrites, du nombre de leurs ramifications, de leur longueur totale, de leur propagation dans toutes les directions de l'espace et du nombre de leurs synapses, suggère qu'un même neurone du NST possède d'importantes propriétés de convergence et d'intégration.

1.2. AFFÉRENCES DU NOYAU SUBTHALMIQUE

Le NST reçoit principalement des afférences glutamatergiques des cortex moteur, préfrontal (dont les projections seront détaillées plus bas) et des noyaux parafasciculaire et centromédian du thalamus. Il reçoit également des afférences GABAergiques du globus pallidus et du pallidum ventral (PV), des afférences dopaminergiques de la SNc et de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Le NST reçoit aussi des afférences cholinergiques et glutamatergiques du noyau pédonculopontin, et des afférences sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé. Enfin, il reçoit dans une moindre mesure, des afférences GABAergiques en provenance du cœur du NAc. Durant ma thèse, dans le cadre de la MP nous nous sommes principalement intéressés aux influences dopaminergiques provenant de l'ATV et de la SNc sur les GB et l'activité du NST.

1.2.1. Afférences pallidales : la voie indirecte

Les afférences issues du GP/Gpe représentent l'innervation la plus importante et la principale innervation inhibitrice GABAergique du NST. Chez le rat, les neurones du PV dorsolatéral innervent la

région dorso-médiane du NST et les neurones du GP innervent la région ventro-latérale du NST (Groenewegen et coll. 1990a ; Bell et coll. 1995 ; Zahm et coll. 1996 ; Bevan et coll. 1997 ; Maurice et coll. 1997 ; Maurice et coll. 1998b). Chez le primate, les neurones de la région rostrale du GPe (territoire associatif) innervent les deux tiers médian du NST, ceux de la région centrale (territoires associatif et sensorimoteur) innervent les deux tiers rostraux du NST. Les neurones de la région ventrale du GPe central et de la région caudale innervent le NST caudal et latéral (Carpenter et coll. 1981 ; Parent et coll. 1995b ; Shink et coll. 1996). Les connexions entre le NST et le pallidum sont majoritairement réciproques, respectant des territoires moteur, associatif et limbique (Parent et coll. 1995b ; Joel et coll. 1997). Néanmoins, les neurones du territoire associatif du GP innervent une région plus large que le territoire associatif du NST, ce qui pourrait indiquer une convergence des informations pallido-subthalamiques (Bevan et coll. 1997 ; Joel et coll. 1997). De plus, un neurone du NST peut être innervé par différents neurones du GP et par des neurones du GP et du PV et un même neurone pallidal peut innerver plusieurs neurones du NST (Bevan et coll. 1997 ; Smith et coll. 1998). Les neurones pallidaux forment autant de synapses avec le corps cellulaire, qu'avec les dendrites proximales ou distales des neurones du NST (Parent et Hazrati, 1995 ; Smith et coll. 1998).

1.2.2. Afférences corticales : la voie « hyperdirecte »

L'existence de projections directes cortico-subthalamiques est bien documentée chez le rat et le primate (Kunzle et Akert 1977 ; Monakow et coll. 1978 ; Kitai et Deniau 1981 ; Afsharpour 1985b ; Bevan et coll. 1995b ; Nambu et coll. 1996 ; Inase et coll. 1999 ; Takada et coll. 2001, Haynes et Haber, 2013). Ces projections respectent les différents territoires fonctionnels moteur, associatif et limbique. Chez le rat, le cortex moteur primaire, certaines aires du cortex préfrontal, en particulier les aires prélimbique et orbitale médiane, le cortex cingulaire antérieur et médial, le cortex somato-sensoriel primaire ainsi que, de façon moindre le cortex insulaire granulaire innervent le NST (Afsharpour 1985b ; Canteras et coll. 1988 ; Bevan et coll. 1995b ; Maurice et coll. 1998a ; Kolomiets et coll. 2001 ; Chudasama et coll. 2003 ; Degos et coll. 2008). Les neurones corticaux forment principalement des synapses sur les dendrites distales et sur les épines dendritiques (Bevan et coll. 1995b ; Hamani et coll. 2004). Chez le primate, une étude récente a montré, qu'à l'instar des rongeurs, le NST reçoit des afférences issues des cortex moteur, moteur supplémentaire et préfrontal. En effet, le cortex moteur primaire innerve la région dorsolatérale du NST selon une organisation somatotopique (Monakow et coll. 1978 ; Nambu et coll. 1996). Les aires motrices et l'aire motrice supplémentaire innervent également la région dorsale du NST (Monakow et coll. 1978 ; Nambu et coll. 1996 ; Inase et coll. 1999). Enfin, les aires cingulaires motrices innervent les régions médiane et centrale du NST, chevauchant ainsi partiellement les territoires innervés par les aires prémotrices et oculomotrices (Takada et coll. 2001). Les régions limbiques projettent sur la pointe de la médiane du NST, chevauchant sa frontière médiane, et s'étendant au-delà, dans l'hypothalamus latéral.

Les aires associatives projettent sur la partie moitié médiale du NST alors que les aires motrices projettent sur moitié latérale du noyau. Les projections limbiques sont principalement rostrales alors que les projections motrices sont plus caudales. L'extension des projections limbiques dans l'hypothalamus latéral, suggère que cette région de l'hypothalamus latéral puisse faire partie du NST. Si les trois territoires fonctionnels sont respectés chez le rat, un même neurone cortical peut innerver plusieurs neurones du NST sur une grande partie du noyau (Bevan et coll. 1995b). De plus, étant donnée l'innervation corticale massive du NST, il est très probable qu'un même neurone soit innervé par plusieurs neurones corticaux (Bevan et coll. 1995b).

L'existence d'interfaces entre les champs terminaux des axones provenant des différentes zones corticales, suggère qu'une intégration des informations entre différents territoires fonctionnels pourrait avoir lieu au niveau du NST.

1.2.3. Afférences thalamo-subthalamiques

Seul le **noyau parafasciculaire du thalamus** innerve le NST (Sugimoto et coll. 1983 ; Canteras et coll. 1990 ; Groenewegen et coll. 1990a ; Sadikot et coll. 1992 ; Feger et coll. 1994 ; Bevan et Bolam 1995a ; Bevan et coll. 1995b ; Deschenes et coll. 1996 ; Lanciego et coll. 2004 ; Castle et coll. 2005). Chez le rat, les projections thalamo-subthalamiques sont organisées de façon topographique et respectent également l'organisation fonctionnelle des trois territoires sensori-moteur, associatif et limbique (Groenewegen et coll. 1990a ; Feger et coll. 1994 ; Bevan et coll. 1995b). Cependant, il existe convergence des afférences provenant des territoires limbiques et sensori-moteurs du noyau parafasciculaire au niveau du NST rostral (Bevan et coll. 1995b). Chez le primate, le noyau parafasciculaire innerve la pointe médio-rostrale du NST tandis que le noyau centromédian innerve faiblement la région dorso-latérale du NST (Sadikot et coll. 1992). Un même neurone thalamique peut également innerver plusieurs neurones du NST indiquant une possible convergence de l'information (Bevan et coll. 1995b). Il est intéressant de noter que les neurones du thalamus qui innervent le NST n'innervent pas le striatum (et réciproquement), indiquant une ségrégation de ces deux voies (Feger et coll. 1994).

1.2.4. Afférences modulatrices

Afférences dopaminergiques : Chez le rat et le primate, le NST reçoit les projections des neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV (Brown et coll. 1979 ; Campbell et coll. 1985 ; Lavoie et coll. 1989 ; Hassani et coll. 1997 ; Gauthier et coll. 1999 ; François et coll. 2000). Chez le rat, les neurones de la SNc innervant le NST innervent également le GP et/ou l'EP mais innervent pauvrement le striatum

(Gauthier et coll. 1999). Chez le primate, certains neurones de la SNc innervent la totalité du NST tandis que d'autres innervent une région spécifique de la structure (François et coll. 2000).

Afférences sérotoninergiques : Le NST reçoit une innervation sérotoninergique en provenance du noyau dorsal du raphé (Mori et coll. 1985 ; Woolf et coll. 1986 ; Canteras et coll. 1990 ; Lavoie et Parent, 1990). Chez le rat, cette innervation est diffuse et assez peu dense, tandis que chez le primate, elle est très dense et plus concentrée dans les régions ventrale et médiane du NST (Mori et coll. 1985). Cette innervation sérotoninergique est issue de collatérales de neurones innervant également les quatre structures des GB chez le primate (Lavoie et Parent, 1990).

Afférences noradrénergiques : Chez le rat anesthésié, l'activation des récepteurs de la noradrénaline $\alpha 1$ du NST provoque à la fois des inhibitions et des activations des neurones du NST, tandis que l'activation des récepteurs $\alpha 2$ du NST ne provoque que des activations. Le blocage des deux types de récepteurs inhibe les neurones du NST (Belujon et coll. 2007). *In vitro*, l'activation des récepteurs $\alpha 1$ active directement les neurones du NST (Arcos et coll. 2003).

1.3. EFFÉRENCES DU NOYAU SUBTHALAMIQUE

Le GP (ou GP externe (GPe) chez le primate) est une cible majeure des neurones du NST. Les projections du NST sont organisées de façon topographique, les neurones de la région rostrale du NST innervant la région rostrale du GP et ceux de la région caudale innervant la région caudale du GP (Carpenter et coll. 1981 ; Kita et coll. 1987 ; Groenewegen et coll. 1990a ; Parent et coll. 1995b ; Shink et coll. 1996 ; Joel et coll. 1997). De plus, les neurones de la région médiane du NST (région limbique) innervent le PV, alors que les neurones de la région ventrale (région associative) innervent la région dorso-médiane du GP. Enfin, les neurones de la région dorso-latérale du NST (région motrice) innervent la région ventro-latérale du GP (Groenewegen et coll. 1990a ; Parent et coll. 1995b ; Joel et coll. 1997).

1.3.1. Efférences entopédonculaires et nigrales du NST

Le noyau entopédonculaire (EP) (GPi chez le primate) et la SNr sont les deux « structures de sortie » des ganglions de la base. Les projections du NST vers l'EP/GPi sont organisées topographiquement de la même façon que celles du GP (Kita et coll. 1987 ; Groenewegen et coll. 1990a ; Smith et coll. 1990 ; Parent et coll. 1995b ; Joel et coll. 1997). Les projections subthalamo-nigrales contactent la SNr rostralement chez le rat et par sa partie ventromédiane chez le primate et sont organisées selon une topographie respectant les territoires moteur, associatif et limbique (Kita et coll. 1987 ; Groenewegen et coll. 1990a ; Smith et coll. 1990 ; Parent et coll. 1995b ; Joel et coll. 1997). La

majorité des contacts synaptiques se font sur les dendrites (Kita et coll. 1987). Les axones des neurones du NST ainsi que les neurones striato-nigraux forment de nombreuses collatérales et sont regroupés en filots constitués de synapses terminales et de synapses dites « en passant » (Kita et coll. 1987 ; Smith et coll. 1990 ; Parent et coll. 1995b), permettant ainsi la convergence des informations issues de ces deux structures au niveau de la sortie des ganglions de la base (Parent et coll. 1995a, b). Les neurones du NST se projetant sur la SNr innervent également les neurones DA de la SNc, mais de façon moins importante (Nauta et coll. 1978 ; Ricardo 1980 ; Van Der Kooy et coll. 1980 ; Kita et coll. 1987 ; Groenewegen et coll. 1990a ; Parent et coll. 1995b).

1.3.2. Efférences striatales du NST

Les projections subthalamo-striatales sont moins importantes que les projections précédentes. Néanmoins, si ces projections sont moins organisées topographiquement, les neurones de la région ventro-médiane du NST innervent le noyau caudé tandis que ceux de la région dorso-latérale innervent le putamen chez le primate (Nauta et coll. 1978 ; Smith et coll. 1990). Chez le rat, les neurones de la région latérale du NST innervent le striatum dorsal, tandis que les neurones de la région médiane innervent la partie rostro-médiane du striatum ainsi que la partie latérale du NAc (Ricardo, 1980 ; Groenewegen et coll. 1990b).

1.3.3. Autres efférences du NST

Les neurones du NST innervent également le noyau réticulaire du thalamus chez le rat (Ricardo, 1980) et les noyaux ventrolatéral et rostro-ventral du thalamus (Nauta et coll. 1978), le cortex (aires motrices oro-faciale, sensori-motrices, cortex préfrontal médian) (Jackson et Crossman, 1981a ; Kita et coll. 1987 ; Degos et coll. 2008), l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Groenewegen et coll. 1990a) ainsi que la SNc (Parent and Hazrati, 1995), les noyaux du raphé (Kita et coll. 1987) et le noyau pédonculopontin (Hammond et coll. 1983b; Smith et coll. 1990).

1.4. LES RÉCEPTEURS DU NST

Le NST possède différents récepteurs ce qui lui permet d'être modulé par les différents systèmes de neuro-modulation. Le NST possède des récepteurs dopaminergiques des familles D1 et D2 ainsi que des transporteurs de la dopamine (Flores et coll. 1999 ; Svenningsson et Le Moine, 2002). Il semblerait que les corps cellulaires des neurones du NST expriment les récepteurs D1, D2, D3 et D5, alors que les

récepteurs D4 seraient situés exclusivement sur les terminaisons nerveuses afférentes. Le NST exprime également des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2C} et 5-HT₄ (Flores et coll. 1995 ; Stanford et coll. 2005; Xiang et coll. 2005). Et enfin, les afférences du NST expriment des récepteurs aux opioïdes μ , δ et κ qui modulent l'activité du NST (Shen et Johnson, 2002). L'ensemble de ses connexions montre que le NST occupe une position centrale au sein de la boucle cortico-basale ganglio-thalamo-corticale et ses afférences limbiques (NAc, PV) et notamment la voie « hyperdirecte », (cortex préfrontal) fournissent un support anatomique pour un rôle du NST dans les processus motivationnels.

II. IMPLICATIONS FONCTIONNELLES DU NOYAU SUBTHALAMIQUE

2.1. RÔLE DU NST DANS LE CONTRÔLE DE L'INHIBITION ET LA PRISE DE DÉCISION

Le contrôle d'inhibition est associé avec l'impulsivité et la compulsivité. **L'impulsivité** consiste en l'impossibilité à ralentir le départ d'une action, le sujet va démarrer son action de manière prématurée (ex : l'impatience d'une personne). Il existe deux formes d'impulsivité celle dite d'action et celle dite de choix (Eagle et Baunez, 2010). **La compulsivité**, quant à elle, se définit à la fin d'une action par l'impossibilité de passer à une autre action en répétant systématiquement et, même si elle est inappropriée, l'action en cours (ex : les troubles obsessionnels compulsifs).

L'impulsivité d'action : Plusieurs études ont montré que le NST, s'il était lésé bilatéralement ou unilatéralement, diminuait les temps de réactions des animaux (Baunez et coll. 1997 ; Phillips et Brown, 1999). Des réponses prématurées ont pu également être mises en évidence dans la tâche de choix à 5 trous ou 5-CSRTT (de l'anglais : « 5-Choice Serial Reaction Time Task »). Dans cette tâche les animaux doivent mettre leur museau dans un trou lorsque dans celui-ci une lumière s'est allumée brièvement. Si les animaux répondent de manière trop prématurée, la récompense n'est pas donnée. Dans cette tâche, il a été démontré que la lésion bilatérale du NST ou l'injection réversible de muscimole (un agoniste GABAergique, donc inhibiteur) augmentait le nombre de réponses prématurées (Baunez et Robbins, 1997 ; 1999). De manière surprenante, la SHF du STN, dont le mécanisme d'action dans la maladie de Parkinson (MP) est supposé inactivé le NST n'entraînait pas d'augmentation du nombre de réponses prématurées (Baunez et coll. 2007). Cela suggère que la SHF n'agit pas comme une lésion du NST. Cependant, la SHF du NST chez les patients parkinsoniens diminue le temps de réponse dans une tâche de « go/no-go » (Ballanger et coll. 2009) en accord avec les études lésionnelles faites chez l'animal et le modèle de Frank (2007). En effet, le modèle de Frank (2007) suggère que le NST peut jouer un rôle dans la « rétention d'une réponse ». De manière surprenante, une étude plus récente allant dans le sens de

Ballanger et coll. (2009) a montré que le territoire limbique du NST était plus impliqué dans le contrôle de l'inhibition que le territoire moteur (Hershey et coll. 2010). Cependant, les études chez le rongeur ne permettent pas de dissocier les effets de la lésion dans ces différents territoires. De nombreuses données ont été obtenues grâce à la tâche de « 5-CSRT » et ont permis de mettre en place un circuit de contrôle de l'inhibition incluant le cortex infra- limbique, le cortex orbitofrontal, le striatum dorso-médian, le NAc et le NST (Eagle et Baunez, 2010). Ces tâches de « 5-CSRT » ou de « go/no-go » permettent de tester les incapacités à initier une réponse, incluant la sélection de l'action à réaliser et l'attente du signal de départ. Cependant, chez l'homme les études portant sur le contrôle de l'inhibition mettent plutôt en jeu des tâches dites d'arrêt ou « stop task ». Ce type de tâche mesure la vitesse à laquelle une personne est capable d'inhiber une action en cours et implique nécessairement des mécanismes différents des tâches de « 5-SCRT » ou « go/no-go » (Rubia et coll. 2001 ; Eagle et coll. 2008a). L'utilisation de ces tâches « stop » a montré que l'activation du NST entraînait une plus grande capacité à arrêter une action en cours (Aron et Poldrack, 2006). Chez le rat, l'utilisation de ce type de tâche a permis de montrer que la lésion du NST diminuait la capacité des animaux à arrêter une action en cours (Eagle, 2008b). Ces tâches ont permis de mettre en place un modèle mettant en jeu le cortex orbitofrontal, le striatum dorso-médian et le NST (Eagle et Baunez, 2010). Chez le rongeur il a également été montré que la SHF du NST pendant les 2 heures précédant le test des animaux dans une tâche de jeu, augmente le nombre de réponses prématurées (Aleksandrova et coll. 2013).

L'impulsivité de choix : Cette forme d'impulsivité est traditionnellement mesurée grâce au test de « delay-discounting » dans laquelle on donne la possibilité d'obtenir soit une petite récompense de manière immédiate, soit une grande récompense de manière retardée. Cette tâche est très bien illustrée par le test du « marshmallow » dont on peut trouver la vidéo suivante : https://www.youtube.com/watch?v=QX_oy9614HQ. Dans cette procédure les animaux ayant une lésion du NST ont montré de manière surprenante qu'ils étaient capables de passer outre leur impulsivité (Winstanley et coll. 2005) en accord avec ce qui avait précédemment été montré chez le rat vis-à-vis de l'augmentation de la motivation des animaux pour la nourriture (Baunez et coll. 2002). Cette dissociation entre impulsivité d'action et de choix a été confirmée par une autre étude (Uslaner et Robinson, 2006). Ces résultats suggèrent que le contrôle de l'inhibition peut être sous influence de la motivation qu'a le sujet pour la récompense (Eagle et Baunez, 2010). De plus, de récentes études en électrophysiologie ont montré que le NST pouvait encoder les erreurs d'exécution (ex : relâchement de levier prématuré). Il a été démontré que ce codage pouvait être modulé par le type de la récompense manquée (ex : les neurones « Oups »).

La compulsivité : Le second déficit dans la perte du contrôle de l'inhibition est la compulsivité dont nous avons introduit le concept plus haut. La compulsivité est caractérisée par la répétition d'une action même si celle-ci est inappropriée. Ces comportements sont souvent en lien avec les comportements d'addiction lorsque la consommation d'une drogue passe d'un usage récréatif à un usage compulsif. La lésion bilatérale du NST sur ce type de comportement a montré une augmentation du nombre de réponses

persévérantes dans la tâche « 5-CSRT » vers le lieu de réponse et la mangeoire (Baunez et Robbins, 1999). Ces résultats suggèrent un déficit dans le contrôle de la réponse et une augmentation de la motivation pour la récompense. De manière intéressante, ces réponses ont été retrouvées après la SHF du NST (Baunez et coll. 2007) ainsi qu'après inactivation pharmacologique du NST (Baunez et Robbins, 1997 ; 1999) (Figure 17).

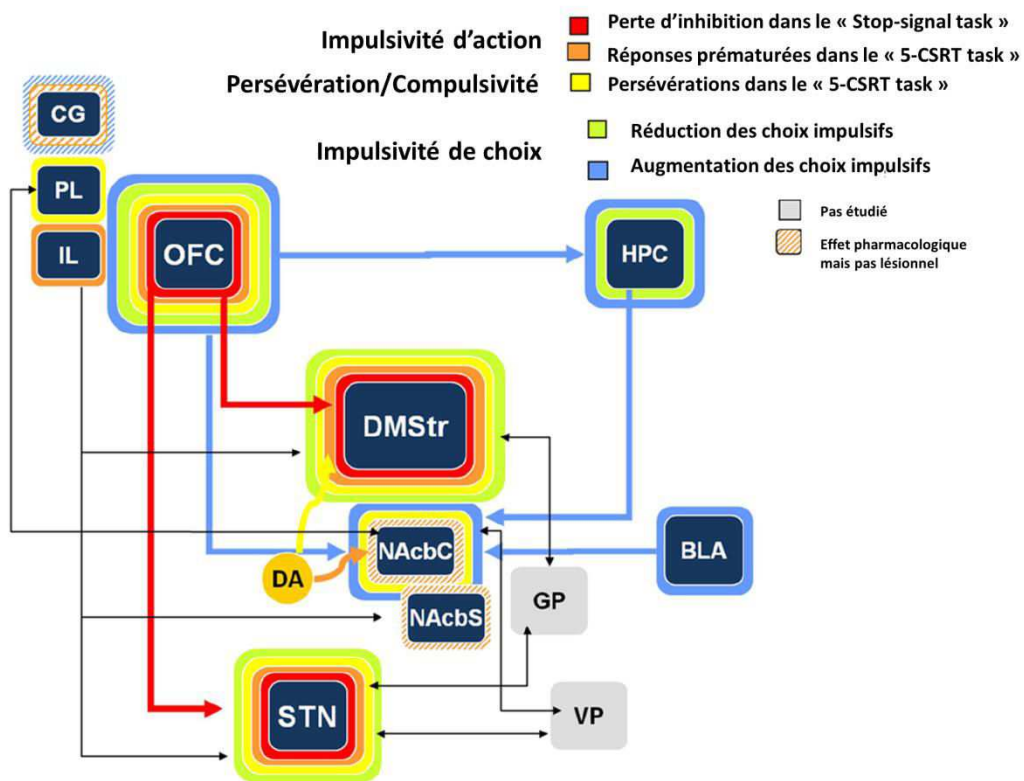


Figure 17 : Place du noyau subthalamique au sein des structures impliquées dans le contrôle de l'inhibition. Chacune de ces structures a été étudiée dans différents tests : « Stop task » et test attentionnel à cinq choix (5-CSRT), qui ont servi à étudier l'impulsivité d'action ou de choix ou bien encore la compulsivité. Les bandes colorées entourant chaque structure indiquent que la lésion de cette structure induit un effet d'impulsivité. Les bandes colorées et hachurées n'indiquent pas d'effet de la lésion de la structure sur l'effet d'impulsivité, mais indiquent que le traitement pharmacologique ou d'autres conditions entraîne cet effet d'impulsivité. Gris : structures sans information quant à leur implication dans le contrôle de l'inhibition. Les flèches représentent les connexions anatomiques entre les différentes structures. Leur couleur indiquent le lien fonctionnel qu'elles partagent dans une même fonction (bleu : implication dans l'augmentation de l'impulsivité de choix ; rouge : implication dans la tâche d'arrêt ; gris : pas de lien fonctionnel dans le contrôle de l'inhibition). CG, cortex cingulaire ; PL, cortex prélimbique ; IL, cortex infralimbique ; OFC, cortex orbitofrontal ; HPC, hippocampe ; DMStr, striatum dorso-médian ; DA, dopamine ; NAcbC, cœur du noyau accumbens ; NAcbS, coquille du noyau accumbens ; GP, globus pallidus ; BLA, amygdale basolatérales ; STN, noyau subthalamique ; VP, pallidum ventral. *D'après Eagle et Baunez, 2010.*

L'ensemble des résultats sur l'impulsivité d'action de choix et le compulsivité montrent que le NST est impliqué dans les processus de contrôle de l'inhibition et suggèrent qu'il peut être intégré dans le circuit classique du contrôle de l'inhibition.

2.2. LA PRISE DE DÉCISION ET LE NST

Chez l'animal, assez peu d'études ont été faites quant au rôle du NST dans la prise de décision et ce, malgré son implication dans le contrôle de l'inhibition. Néanmoins, chez l'homme, de nombreuses études montrent que le NST est impliqué dans la prise de décision probabiliste et que cette activité est modulée par le niveau du conflit (Frank et coll. 2007 ; Coulthard et coll. 2012 ; Zaghoul et coll. 2012 ; Cavanagh et coll. 2011 ; Fumagalli et coll. 2011 ; Rosa et coll. 2013). En effet, Coulthard et coll. (2012) ont montré que la SHF du NST induisait un déficit dans une tâche de choix probabiliste. Dans cette tâche, les patients devaient associer chaque bouton (droite ou gauche) à l'image présentée. Ces images étaient également associées à une probabilité de réussir plus ou moins importante pour l'un ou l'autre des boutons. Zaghoul et coll. (2013) ont également montré que l'activité unitaire des neurones du NST augmentait chez les patients parkinsoniens proportionnellement au degré de conflit mis en jeu leur du choix à faire. Dans cette tâche, les sujets devaient choisir entre deux symboles en appuyant sur un bouton (droite ou gauche). Trois paires de symbole étaient présentées aux sujets durant l'entraînement et pour chaque paire présentée la probabilité de recevoir une récompense était fixe (de 20% à 80%). Durant le test, les combinaisons des paires pouvaient changer. Les paires présentant des probabilités proches d'obtenir la récompense étaient considérées conflictuelles. Ils ont montré que l'activité du NST était augmentée dans les basses fréquences (bande bêta) durant les tâches avec un important niveau de conflit (Cavanagh et coll. 2011 ; Fumagalli et coll. 2011). Une autre étude a mis en évidence une augmentation de l'activité du NST dans des tâches de conflit important, mais cette fois-ci, en distinguant les patients parkinsoniens s'ils présentaient des comportements de JP ou non. En effet, l'étude de Rosa et coll. (2013), a montré que dans une tâche de décision économique, les patients parkinsoniens présentant un comportement de jeu pathologique ont une activité du NST augmentée par rapport aux patients parkinsoniens qui ne présentaient pas ces comportements de JP. Dans cette tâche, les sujets devaient choisir entre deux items associés à différentes probabilités de gain. Dans cette tâche, la décision était soit facile à prendre (non conflictuelle) lorsque quel que soit l'item choisi le gain était identique, soit la décision était difficile à prendre (conflictuelle) car le gain plus important était plus risqué.

L'ensemble de ces résultats suggère que, le NST est impliqué dans la prise de décision.

2.3. LE JEU PATHOLOGIQUE ET LE NST

Le jeu pathologique (JP) fait partie des pathologies dites de « trouble du contrôle de l'impulsivité » ou TCI, qui recouvrent de nombreuses maladies comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, l'achat compulsif, le « hobbyisme », ou encore le « punding ». Ces différents troubles peuvent être retrouvés chez des personnes saines mais également chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP). Bien qu'on en sache très peu sur le sujet, il a été démontré que le JP mettait en jeu le système méso-cortico-limbique de la récompense (Potenza et coll. 2003 ; Reuter et coll. 2005).

C'est grâce à l'implantation d'électrodes de SHF destinées à traiter les symptômes moteurs des malades parkinsoniens, que l'on peut étudier le rôle du NST dans ces comportements de TCI. Chez les personnes atteintes de la MP, le JP peut être dû au traitement dopaminergique qu'ils reçoivent (Driver-Dunckley et coll. 2003 ; Weintraub et coll. 2010). Une étude a montré que les sujets parkinsoniens avec des troubles du JP avaient une plus grande libération de dopamine dans le striatum ventral que ceux ne présentant pas ce comportement de JP (Steeves et coll. 2009). Il a également été démontré chez les patients parkinsoniens présentant des comportements de JP, que la dopamine induisait une réduction d'activité dans certaines des structures impliquées dans le circuit de l'inhibition comme le cortex orbitofrontal (OFC), l'aire cingulaire rostrale, l'amygdale et de GP externe par rapport à ceux non atteints (van Eimeren et coll. 2010). Si de 3% à 8% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson peuvent développer des comportements de JP, les effets de la SHF sur le JP restent encore controversés. En effet, différentes études rapportent des effets négatifs de la SHF du NST sur le JP (Lim et coll. 2009 ; Smeding et coll. 2007) alors que d'autre reportent des effets positifs de la SHF du NST sur le JP (Ardouin et coll. 2006 ; Bandini et coll. 2007 ; Witjas et coll. 2005). L'ensemble de ces différences pourrait être dû à la localisation des électrodes dans le NST, au stade d'avancement de la MP, ainsi qu'aux paramètres de stimulations qui ne sont pas les mêmes entre deux personnes.

Nous avons vu dans les paragraphes précédent, que les GB et notamment le NST, était impliqué dans le contrôle de l'inhibition, la prise de décision et les TCIs, dont fait partie le JP. Une des composantes du jeu pathologique est la mise en place d'un comportement visant à « compenser les pertes engendrées » au fil du jeu. En anglais on parle de « loss-chasing » (American Psychiatric Association, 2000 ; Lesieur, 1977). Ce comportement se retrouve aussi bien chez les personnes qui jouent de manière récréative et que chez celles atteintes de JP. Cependant, le comportement de « loss-chasing » est fortement associé à la perte de contrôle sur les comportements de jeu et est une étape significative dans la mise en place du JP (Lesieur, 1979). En effet, sans y faire attention ce comportement, visant à compenser les pertes précédentes, peut dangereusement accélérer la spirale du jeu qui finira par une augmentation encore plus importante des dettes jusqu'à finalement avoir des répercussions néfastes sur la vie familiale et sociale du joueur. Des études chez l'homme ont montré que le comportement de « loss-chasing » était associé avec une augmentation de l'activité des aires corticales liée à la motivation secondaire et la prédiction de la récompense (cortex préfrontal ventro-médian et cortex cingulaire). Par contraste, décider de ne pas tenter de récupérer ses pertes se traduisait par une diminution d'activité dans ces mêmes aires mais augmentait l'activité des aires associées avec l'anxiété et le pilotage de conflit (le CCA dorsal, l'aire cingulaire postérieure, l'insula antérieure gauche et le cortex pariétal) (Campbell-Meiklejohn et coll. 2008). Ces auteurs ont également montré que les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques avaient des rôles complémentaires dans le « loss-chasing » (Campbell-Meiklejohn et coll. 2010). En effet, il a été montré que la sérotonine entretenait le comportement de « loss-chasing », alors que la dopamine (via les récepteurs D2 et D3) réduisait ce comportement. Chez des personnes atteintes de la MP, une étude a

montré que la SHF au niveau du NST augmentait le comportement de « loss-chasing » (Rogers et coll. 2011).

2.4. L'IMPLICATION DU NST DANS LA MOTIVATION

De plus, des cas cliniques d'infarctus ou de tumeur au niveau du NST ayant entraîné de l'hyperphagie, de l'hypersexualité ou une exaltation de l'humeur ont été rapportés chez l'homme, renforcent l'idée que le NST pourrait être impliqué dans les processus motivationnels (Trillet et coll. 1995 ; Absher et coll. 2000 ; Barutca et coll. 2003). Chez le rat il a été montré que la lésion du NST entraînait une augmentation de la motivation pour la nourriture sans néanmoins en affecter la consommation. En effet, la lésion du NST induit une augmentation de l'activité locomotrice pendant la phase d'attente de nourriture ainsi qu'une augmentation du nombre d'appuis sur le levier faisant apparaître le stimulus conditionné (lumière associée à la nourriture) (Baunez et coll. 2002). Ce résultat montre que la lésion du NST n'a pas perturbé l'association CS-US (stimulus conditionné stimulus inconditionné) et qu'elle exacerbe la motivation pour le stimulus inconditionné (la récompense). Dans le test de préférence de place conditionnée, la lésion du NST entraîne une plus grande préférence pour le compartiment associé à la nourriture (Baunez et coll. 2005). Un test évaluant l'approche d'un stimulus dont la présentation est associée à la distribution d'une récompense a été utilisé pour mesurer l'impact de la lésion du NST. Dans ce test, où l'appui sur le levier gauche est associé à la distribution d'une récompense, tandis que l'appui sur le levier droit n'est associé à rien, la lésion du NST entraîne une augmentation du nombre d'appuis uniquement sur le levier donnant accès à la récompense (Uslaner et coll. 2007). L'ensemble de ces résultats indique que la lésion du NST exacerbe la motivation incitatrice pour la nourriture. De plus, la lésion ou la SHF du NST augmente le dernier ratio atteint (ou point de rupture) dans le test de ratio progressif (Baunez et coll. 2005 ; Rouaud, Lardeux et coll. 2010). Il a également été montré que la lésion du NST exacerbe la préférence ou l'aversion naturelle que les rats ont pour l'alcool (Lardeux et Baunez, 2008). En effet, chez les rats présentant une préférence naturelle pour l'alcool il a été montré que la lésion du NST augmentait leur motivation pour l'alcool, alors que chez les rats ne possédant pas une préférence naturelle pour l'alcool, la lésion du NST diminuait leur motivation pour l'alcool. Par ailleurs, si la lésion du NST induit une diminution du temps pour manger 100 pellets de sucrose, elle n'induit pas de modification de la consommation, mesurée sur 2 h ou 24 h ou mesurée en renforcement continu (ratio fixe 1 : un appui sur le levier entraîne l'obtention d'une récompense) (Baunez et coll. 2002 ; Baunez et coll. 2005). Ces résultats suggèrent que le NST n'est pas ou peu impliqué dans les processus motivationnels primaires mais qu'il est majoritairement impliqué dans les processus motivationnels secondaires. Cependant, quand un autre type de récompense est testé, on ne retrouve pas ces résultats. En effet, la lésion du NST diminue la préférence de place pour le compartiment associé à la cocaïne et diminue le point de rupture lorsque l'animal s'auto-administre de la cocaïne (Baunez et coll. 2005). La

consommation de cocaïne mesurée en renforcement continu n'est pas modifiée. La lésion du NST diminue donc la motivation incitatrice pour la cocaïne sans en affecter la consommation. D'autres résultats, en contradiction, montrent que la lésion du NST augmente le point de rupture pour la cocaïne dans un test de ratio progressif dans lequel les paliers entre les différents ratios sont plus petit (la tâche est donc plus facile) (Uslaner et coll. 2005). Cependant, dans cette étude le niveau initial de prise de cocaïne des animaux lésés et contrôles est très bas. Les effets observés pourraient être relatifs à un effet facilitateur de la lésion sur l'apprentissage et l'acquisition de l'auto-administration. Le NST est donc impliqué de façon opposée dans les processus motivationnels secondaires pour la nourriture et la cocaïne, sans toutefois être impliqué dans les processus motivationnels primaires.

Au niveau de l'activité des neurones du NST, les premières réponses neuronales motivationnelles ont été observées par Matsumara et coll. (1992) chez le singe. En effet, ces auteurs ont enregistré des neurones réagissant uniquement lors de la fixation d'une cible prédisant l'obtention d'une récompense. Il a également été montré chez le singe, que des neurones du NST réagissaient à l'anticipation et/ou après l'obtention de la récompense (Darbaky et coll. 2005). Chez le rat, il a été montré que des neurones du NST réagissent à l'obtention de la récompense, aux stimuli (odorant, visuels) prédisant la récompense ainsi qu'aux erreurs d'exécution pour chacune des récompenses présentées (ex : les neurones « Oups ») (Schoenbaum et coll. ; Teagarden et coll. 2007 ; Lardeux et coll. 2009 ; Lardeux et coll. 2013) ([Figure 18](#)).

L'ensemble de ces données illustre l'implication du NST dans des processus motivationnels. Afin de mieux comprendre comment le NST code les récompenses, il convient de s'intéresser à l'activité électrophysiologique de ses neurones.

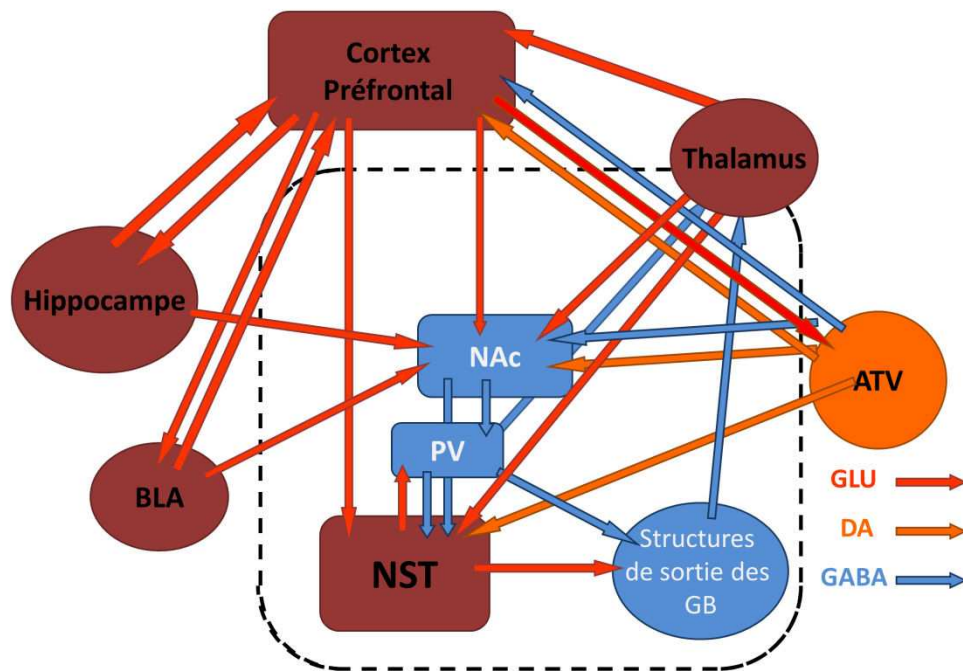


Figure 18 : Place du NST dans le circuit de la récompense. Les flèches représentent les connexions anatomiques entre les différentes structures. Leur couleur indique la nature de leur neurotransmetteur : glutamate (glu, rouge), dopamine (DA, orange), GABA (bleu). GB, ganglions de la base ; BLA, amygdale baso-latérale ; ATV, aire tegmentale ventrale ; NST, noyau subthalamique ; PV, pallidum ventral ; NAc, noyau accumbens ; structures de sortie : SNr/Gpi ; SNr, substance noire réticulée ; Gpi, segment interne du globus pallidus.

III. ACTIVITE ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES NEURONES DU NOYAU SUBTHALAMIQUE ET SES MODULATIONS

3.1. ACTIVITÉ DES NEURONES DU NST

Les neurones du NST ont principalement une activité tonique (Wichmann et coll. 1994a ; Hassani et coll. 1996 ; Kreiss et coll. 1997 ; Vila et coll. 2000) régulière ou irrégulière, un nombre moins important de neurones décharge en bouffée. Chez l'animal vigile, leur fréquence de décharge est comprise entre 18 et 25 Hz chez le primate (Georgopoulos et coll. 1983 ; DeLong et coll. 1985 ; Matsumura et coll. 1992 ; Wichmann et coll. 1994a), entre 2 et 20 Hz chez le rat (Olds et coll. 1999 ; Shi et coll. 2004 ; Teagarden et Rebec, 2007). *In vitro*, l'activité des neurones du NST est principalement dictée par le potentiel de repos membranaire. En effet, lorsque le potentiel de membrane se trouve aux alentours de -35/-50 mV, une décharge tonique est observée, alors que lorsque la membrane est hyperpolarisée autour de -40/-60 mV les neurones déchargent en bouffée. Au-dessous de -60 mV, les neurones deviennent silencieux, et au-dessus de -30 mV leur fréquence de décharge augmente et leur amplitude diminue jusqu'à l'arrêt de l'activité (Beurrier et coll. 1999 ; Bevan et coll. 1999 ; Bevan et coll. 2000 ; Bevan et

coll. 2002). Les décharges toniques se caractérisent par une dépolarisation lente, un potentiel d'action et une phase d'hyperpolarisation (Bevan et coll. 1999 ; Beurrier et coll. 2000). La dépolarisation lente est essentiellement due à l'activation de canaux sodium voltage-dépendants bloqués par la tétrotoxine (TTX). Les courants entrants sodiques résultants génèrent le potentiel d'action. Les phases de repolarisation et d'hyperpolarisation résultent de l'activation de canaux potassium calcium-dépendants (entrée de K⁺) (Beurrier et coll. 1999 ; Bevan et coll. 1999 ; Beurrier et coll. 2000). Lorsque la membrane des neurones du NST est hyperpolarisée, ceux-ci se mettent à décharger en bouffées. Ces décharges seraient dues à l'activation de canaux calciques de type L (Song et coll. 1998 ; Beurrier et coll. 1999). Le mode de décharge en bouffée semble également être un mécanisme dépendant du potassium (Wilson et coll. 2004 ; Strauss et coll. 2008) (Figure 19).

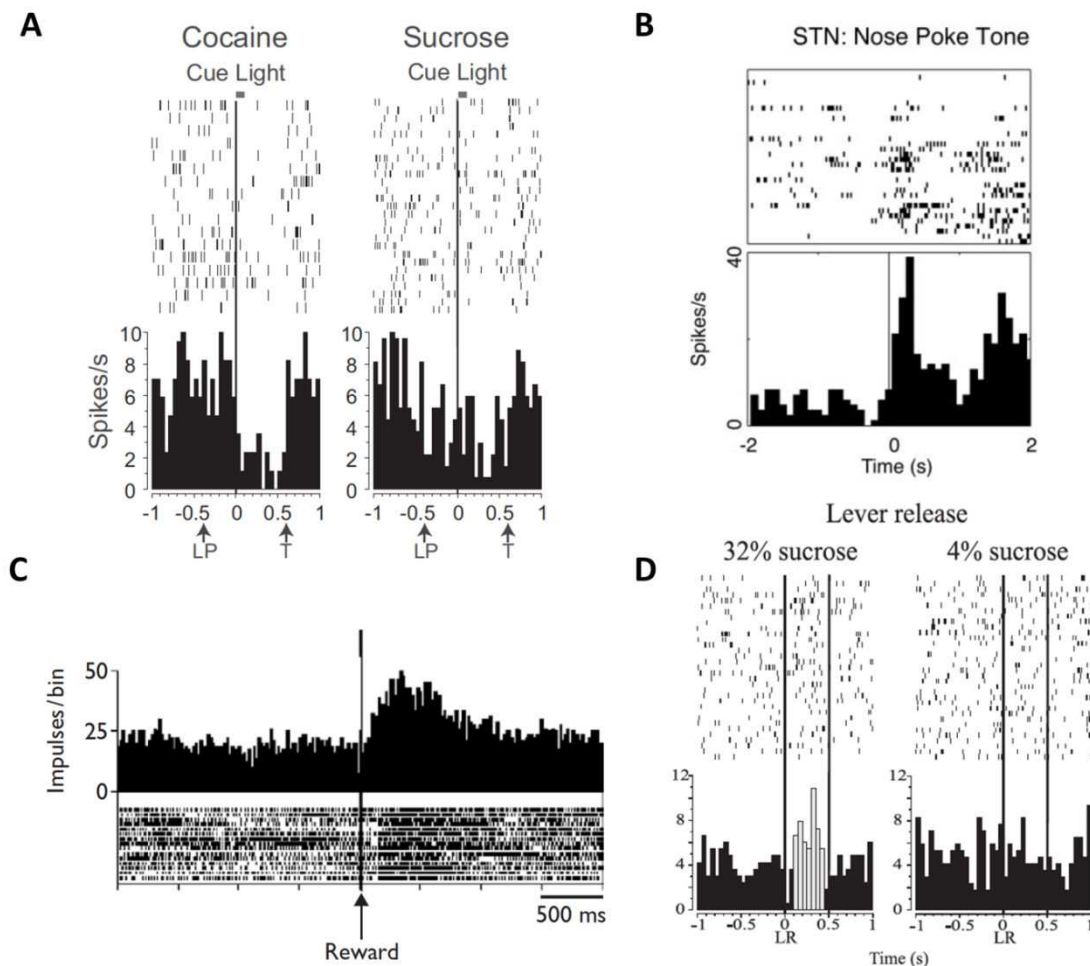


Figure 19 : Exemples d'activités neuronales du NST liées à la récompense. **A** : activité du NST chez le rat liée au stimulus prédictif (lumière) d'une récompense spécifique, ici la cocaïne (Lardeux et coll. 2013). LP, appuis sur le levier ; T, signal sonore annonçant la réussite de l'essai. **B** : activité du NST, chez le rat, liée au signal sonore prédisant l'obtention de la récompense. (Teagarden et Rebec, 2007). STN, noyau subthalamique. **C** : activité du NST chez le singe liée à l'obtention de la récompense lorsqu'elle n'est pas attendue (Darbaky et coll. 2005). **D** : activité du NST lors du relâchement d'un levier après l'apparition d'un stimulus conditionné spécifique d'une récompense, ici le sucrose 32%, chez le rat (Lardeux et coll. 2009). LR, relâchement du levier.

3.2. MODULATION DE L'ACTIVITÉ DES NEURONES DU NST

La stimulation corticale : Les neurones du NST répondent à la stimulation corticale en émettant deux phases d'excitation séparées par une phase d'inhibition courte (Ryan et Clark, 1992 ; Fujimoto et Kita, 1993 ; Maurice et coll. 1998a ; Nambu et coll. 2000 ; Kolomiets et coll. 2001). La phase d'excitation est souvent suivie d'une inhibition qui dure entre 100 et 200 ms (Ryan et Clark, 1991 ; Maurice et coll. 1998a ; Magill et coll. 2006). La latence courte du premier pic d'excitation ainsi que son blocage par des antagonistes glutamatergiques indiquent qu'il est lié à la voie hyper-directe (Kitai et coll. 1981 ; Rouzair-Dubois et Scarnati, 1987 ; Ryan et coll. 1991 ; Fujimoto et coll. 1993). L'inhibition courte est provoquée par l'activation du GP (ou du PV) par le NST, qui en retour inhibe le NST (Rouzair-dubois et coll. 1980 ; Maurice et coll. 1998a). En effet, la stimulation du GP/PV induit une inhibition des neurones du NST (Maurice et coll. 1998b). L'origine de l'excitation tardive a longtemps été discutée. Cependant, celle-ci est abolie par le blocage de la transmission cortico-striatale et par le blocage de la transmission striato-pallidale, ce qui indique qu'elle serait provoquée par la voie indirecte cortico-striato-pallidosubthalamique (Maurice et coll. 1998a). Un autre argument en faveur de cette hypothèse est que la stimulation du cortex auditif, qui ne projette pas directement sur le NST, induit uniquement une excitation tardive des neurones du NST (Kolomiets et coll. 2001) ([Figure 20](#)).

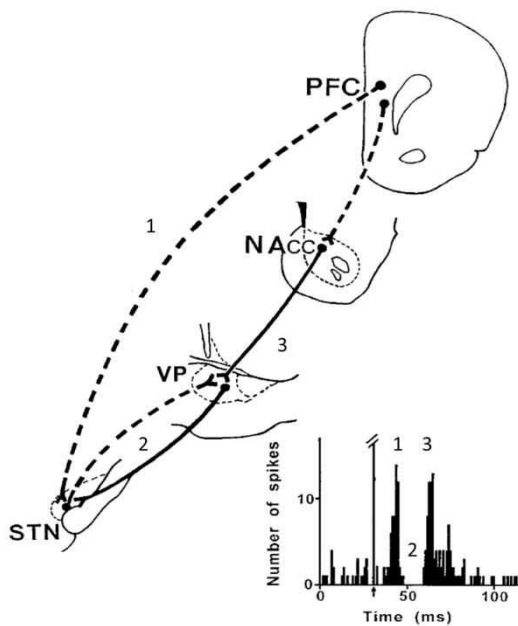


Figure 20 : Stimulation corticale et réponse du noyau subthalamique. (1) : excitation précoce du noyau subthalamique (NST) par la voie hyperdirecte. (2) : inhibition du NST par l'activation du pallidum ventral (VP) via la voie indirecte. (3) : excitation tardive du NST par la levée d'inhibition provenant du noyau accumbens (NAcc) sur le VP. PFC, cortex préfrontal ; NAcc, cœur du noyau accumbens ; VP, pallidum ventral ; STN, noyau subthalamique. *Modifié d'après Maurice et coll. 1998.*

La dopamine : Le NST est innervé par les neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV (François et coll. 2000 ; Cragg et coll. 2004) et nous avons vu que le NST exprime les récepteurs dopaminergiques des deux familles D1 et D2. La libération de dopamine au niveau du NST a été étudiée grâce à des expériences de voltamétrie (Cragg et coll. 2004). Chez le rat anesthésié, la lésion des fibres dopaminergiques afférentes au NST diminue la fréquence de décharge des neurones et augmente la proportion de neurones déchargeant en bouffées (Ni et coll. 2001). La majorité des études montrent

également que l'injection locale d'agonistes dopaminergiques augmente la fréquence de décharge des neurones du NST (Mintz et coll. 1986 ; Kreiss et coll. 1996 ; Hassani et Feger, 1999 ; Ni et coll. 2000). Cet effet semble majoritairement être dû à l'activation des récepteurs de type D1 (Kreiss et coll. 1996 ; Ni et coll. 2000). Les études in vitro ont permis de mettre en évidence deux mécanismes permettant d'expliquer l'augmentation de l'activité du NST par la dopamine : d'une part, l'activation des récepteurs présynaptiques de la famille D2 diminuerait la transmission GABAergique d'origine pallidale et donc permettrait ainsi une augmentation de l'activité du NST (Floran et coll. 2004 ; Shen et Johnson, 2005 ; Baufreton et Bevan, 2008) ; d'autre part, l'activation de récepteurs dopaminergiques postsynaptiques augmenteraient directement l'activité des neurones du NST (Zhu et coll. 2002b ; Baufreton et coll. 2003 ; Tofighy et coll. 2003). Cet effet pourrait passer par des récepteurs de type D2 (Zhu et coll. 2002b ; Tofighy et coll. 2003), et/ou D5 (Baufreton et coll. 2003 ; Loucif et coll. 2008). Enfin, il faut noter que la dopamine inhibe également la transmission glutamatergique, mais de façon beaucoup moins importante (Shen et Johnson, 2000).

La sérotonine : La sérotonine (ou 5-hydroxy-tryptamine) module directement et indirectement l'activité du NST. En effet, elle **active** directement les neurones via les récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₄ (Flores et coll. 1995 ; Stanford et coll. 2005 ; Xiang et coll. 2005). D'autre part, La sérotonine agit également de façon pré-synaptique en inhibant la transmission glutamatergique et GABAergique via les récepteurs 5-HT_{1B} (Shen et Johnson, 2008). L'inhibition est plus efficace sur la transmission glutamatergique. Par contre, la lésion du noyau dorsal du raphé entraîne une augmentation de la décharge des neurones du NST ainsi qu'une augmentation de la proportion de neurones déchargeant en bouffées (Liu et coll. 2007).

Les opiacés : L'activation des récepteurs μ et δ inhibe la transmission GABAergique au niveau du NST et facilite son activité. Par contre, seule l'activation des récepteurs μ inhibe la transmission glutamatergique alors que l'activation des récepteurs κ n'a aucun effet (Shen et Johnson, 2002).

Ces résultats illustrent bien la complexité de la modulation de l'activité des neurones du NST, à la fois directement mais aussi au travers de la modulation de l'activité de ses afférences.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES

Expérience n°	Nombre de rats Espèce	Techniques	Étude	Article
<u>Exp. 1</u>	20 Long Evans & Lister Hooded	Comportement Lésion NST Pharmacologie	Prise de décision	Prévu (papier 2)
<u>Exp. 2</u>	20 Lister Hooded	Comportement Lésion du NST Pharmacologie	Jeu pathologique	
<u>Exp. 3</u>	24 Wistar	Auto-administration Stimulation à haute fréquence	Rechute prise de drogue	Prévu (papier 3)
<u>Exp. 4</u>	10 Long Evans	Electrophysiologie : enregistrements extracellulaires Comportement	Association stimulus- récompense (quinine)	En révision, soumis en 2015 (papier 1)
<u>Exp. 5</u>	12 Lister Hooded	Comportement Electrophysiologie : enregistrements extracellulaires & potentiels de champ locaux Lésion dopaminergique STRdl & NAc	Association stimulus- récompense	Prévu (papier 4, données à compléter)

Tableau 1 : Résumé des expériences (nombre de rats utilisés, techniques principales, champs d'étude, articles en préparation).

ANIMAUX

Toutes les procédures, manipulation (expériences 1, 2, 4 et 5) des animaux et chirurgie, ont été faites en accord avec les lois éthiques françaises (décret 87-849) et européennes en vigueur et américaines (expérience 3).

Soins pré-chirurgie : Afin d'éviter toute infection durant et après la chirurgie les animaux ont reçu une injection d'antibiotique Duphamox® (amoxicilline, 150 mg/mL) à partir des deux jours précédant chaque chirurgie, jusqu'à deux jours post-chirurgie.

Soins post-chirurgie : Afin de minimiser la douleur des animaux, nos animaux ont reçu des injections de Ketofen® (kétoprofen) le jour de la chirurgie puis les deux jours suivant.

RÉSULTATS

I. JEU PATHOLOGIQUE : PRISE DE DÉCISION ET LOSS-CHASING

- RÉSUMÉ -

OBJECTIFS

Il a été montré que le NST est impliqué dans le contrôle de l'inhibition (Eagle et Baunez, 2010), sa lésion ou son inactivation aboutissant à la mise en place de comportements impulsifs et compulsifs. Chez certains patients parkinsoniens, la SHF, connue pour inactiver le NST et rétablir des mouvements normaux, a montré induire des effets secondaires non-moteurs comme le jeu pathologique. A contrario, chez des patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) la SHF du NST a montré corriger les troubles du comportement (Mallet et coll. 2002 ; 2008) et soigner certains patients parkinsoniens devenu dépendant à leur traitement dopaminergique (Witjas et coll. 2005).

Afin de mieux comprendre le rôle du NST dans ces troubles du comportement, nous avons décidé d'étudier le rôle du NST dans les comportements de prise de décision. Chez l'animal, assez peu d'études ont été faites quant au rôle du NST dans la prise de décision. Chez l'homme, plusieurs études suggèrent que le NST est impliqué dans la prise de décision probabiliste et que cette activité est modulée par le niveau de conflit (Frank et coll. 2007 ; Coulthard et coll. 2012 ; Zaghoul et coll. 2012 ; Cavanagh et coll. 2011 ; Fumagalli et coll. 2011 ; Rosa et coll. 2013). Néanmoins, le rôle du NST dans la prise de décision est encore mal connu.

Les pathologies du comportement font partie des pathologies dites de « trouble du contrôle de l'impulsivité » ou TCI, qui recouvrent de nombreuses maladies comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, l'achat compulsif, le « hobbyisme », les TOC, ou encore le « punding ». Le rôle du NST dans les comportements de jeu pathologique (JP) reste encore controversé. En effet, différentes études rapportent des effets négatifs de la SHF du NST sur le JP (Lim et coll. 2009 ; Smeding et coll. 2007) alors que d'autre reportent des effets positifs de la SHF du NST sur le JP (Ardouin et coll. 2006 ; Bandini et coll. 2007 ; Witjas et coll. 2005). Différents facteurs favorisent le développement du JP, parmi eux se trouve la recherche à compenser les pertes accumulées ou « loss-chasing », qui va conduire les joueurs à jouer de plus en plus pour compenser leurs pertes, les entraînant dans une spirale sans fin. Ce comportement a été défini comme une étape significative dans la mise en place du JP (Lesieur, 1979). Afin de préciser le rôle du NST dans le comportement de JP nous avons décidé d'étudier les effets de la lésion du NST dans une tâche de jeu pathologique mettant en jeu ce comportement de « loss-chasing ».

Pour répondre à ces questions, dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la lésion du NST dans une tâche de choix probabiliste, dans laquelle les animaux devaient choisir entre une petite récompense certaine et une grande récompense (deux fois plus grosse) mais donnée dans seulement 50% des cas. Dans un second temps, nous avons testé l'influence de la lésion du NST dans une tâche de jeu pathologique visant à mettre en évidence des comportements de « loss-chasing » inspirée de celle développée par Rogers et coll. (2013).

RÉSULTATS PRINCIPAUX

- Nous avons montré que la lésion du NST diminue la propension des animaux à faire des choix incertains, suggérant que la lésion du NST augmente la sensibilité au risque.
- Nous avons également montré que la lésion du NST diminue la persévération à faire un choix incertain, suggérant que la lésion du NST diminue la compulsivité.
- Nous avons montré que la lésion du NST n'entraîne pas d'augmentation de prise de risque, alors qu'elle entraîne une augmentation d'impulsivité, suggérant que le phénomène d'impulsivité n'est pas nécessairement associé à la prise de risque.
- Nous avons également montré que la lésion du NST et de la ZI ont des effets opposés sur la prise de risque, suggérant que les effets secondaires de la SHF du NST chez les patients parkinsoniens pourraient-être dus à la stimulation de régions proches du NST, plutôt qu'à la stimulation du NST.
- Dans la tâche de « loss-chasing » nous montrons que la lésion du NST diminue le comportement de jeu des animaux, suggérant que la lésion du NST diminue là-aussi la prise de risque en augmentant la sensibilité des animaux pour le risque.
- Enfin, nous avons montré que la lésion du NST diminuait la propension des animaux à réitérer un choix risqué « chase », suggérant que la lésion du NST diminue la compulsivité au jeu.

Decreased Risk-taking and Compulsivity after Subthalamic Nucleus Lesion in the Rat

Emmanuel Breysse¹, Julie Meffre, Yann Pelloux and Christelle Baunez

¹CNRS & Aix Marseille Université, INT UMR7289, 13385 Marseille, France.

ABSTRACT

The subthalamic nucleus (STN) is known to play a role in action selection and stopping on-going actions, while its connectivity within the basal ganglia suggests that it could also have a role in decision-making. To investigate more specifically the role of the STN in decision-making, STN lesions were made in rats performing a probabilistic-delivery task (PDT) and a “loss-chasing” task. The PDT measures the choice made by the animals when they have to choose between a small certain and a large uncertain reward. The “loss-chasing” task allows measuring the risk the animals take, after losing a reward, when the opportunity to compensate their loss is given, but at different levels of risk. The results show that if the STN lesion increases impulsivity of action in most cases, it reduces here risk-taking in both the PDT and the loss-chasing task, suggesting that STN lesion could decrease compulsive-like behaviour. In line with this observation, the STN-lesioned rats were less perseverative to chase their losses on the second consecutive loss in the “loss-chasing” task. These results underline the contrasting effects of STN lesions on impulsivity and compulsivity in action or when a choice is available, suggesting these two mechanisms are different as previously suggested (Eagle and Baunez, 2010). Interestingly enough, opposite results were found for a subgroup in which the STN lesion was mislocated and resulted in a lesion of the zona incerta (ZI). This group of animals exhibited higher risk-taking in the PDT. These results provide possible explanation for side-effects reported after supposedly-STN deep brain stimulation (DBS) in Parkinson’s Disease (PD) patients. They also support the choice of STN as a target for the DBS application to treat patients suffering of obsessive compulsive disorders.

INTRODUCTION

Decision-making is important in everyday life. For example, choosing the place for the evening dinner involves making decision. Numerous processes are involved in decision-making, but sometimes failures occur, that can be linked to a loss of inhibition control and lead to impulsive control disorders (ICDs). ICDs are characterized by the DSM-IV as a “failure to resist impulses to engage in harmful, disturbing or distressing behaviours which could lead to uncontrollable and excessive risk-taking propensity and compulsivity” (e.g: intermittent explosive disorder, kleptomania, pyromania, trichotillomania, compulsive shopping, punding, binge eating and hypersexuality, pathological gambling (PG)). It has been shown that the STN is involved in inhibition control. Indeed, its unilateral or bilateral lesion or pharmacological inactivation lead to increased premature responses in reaction time tasks and 5-CSRTT, in rat (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997; Baunez and Robbins, 1999; Philips and Brown, 1999; Baunez et al., 2001; for review Eagle and Baunez, 2010); while STN DBS has also been shown to impair response inhibition in a go/no-go task in PD patients (Ballanger et al., 2009). Other studies show that STN is also involved in conflict decision. Indeed, in PD patients, it has been shown that STN DBS can affect both decision-making (Smeding et al., 2007; Halbig et al., 2009; Cavanagh et al., 2011; Oyama et al., 2011; Rogers et al., 2011; van Wouwe et al., 2011) and the detection of conflict between responses (Frank, 2006; Frank et al., 2007; Thobois et al., 2007; Cavanagh et al., 2011). Thus, it has been shown that, in PD patients with PG, the STN activity (low-frequency local field potentials) is increased during conflicting decision (Rosa et al., 2013). Taken together, these results suggest that the STN should be involved in decision-making.

“Loss-chasing” is considered as one of the most salient features of pathological gambling (Lesieur, 1979). Indeed, gambling leads most of the time to lose large amount of money and this accumulation of losses could increase the willingness to play in order to pay once debts. Thus, loss-chasing is strongly associated with impaired control over gambling behaviour. Loss-chasing can lead to a dangerous spiral of accelerating gambling activities, increasing financial liabilities and finally lead to serious adverse family and social consequences (Corless and Dickerson, 1989). Little is known regarding the neurobiological basis of loss-chasing. An fMRI study has shown that decision to chase or quit involves two different cortical and sub-cortical systems (Campbell-Meiklejohn et al., 2008). Another study reported that STN DBS in PD patients increases loss-chasing behaviour (Rogers et al., 2011). However, the effect of STN DBS on ICDs, and more specifically PG, still remains unclear. Indeed, many studies report contradictory effects of STN DBS, showing that it can either reduce (Ardouin et al., 2006; Lim et al., 2009; Lhommée et al., 2012; Eusébio et al., 2013; Boller et al., 2014; Castrioto et al., 2014) or worsen ICDs (Smeding et al., 2007; Ballanger et al., 2009; Hershey et al., 2010; Oyama et al., 2011; Rogers et al., 2011). Thus, it seems necessary to clarify the role of the STN in various features of

pathological gambling and ICDs in order to reduce the possible side-effects induced by manipulations of STN in PD patients and possibly improve their treatment.

The aim of this study was thus to investigate the role of the STN in risk-taking by studying two main processes: decision-making and loss-chasing behaviour, in the rat. To this end the impact of the STN lesions in two specific tasks has been studied. First, the decision-making task is a probabilistic-delivery task in which the animals had to make a choice between a small certain reward and a large uncertain reward. Second, the loss-chasing task, inspired by the task developed by Rogers et al., (2013) in which the animals worked to earn sucrose pellet, but in 30% of the trials, the reward was omitted. This lack of reward was followed by a choice between either “chase”, to diminish the risk of increasing the timeout punishment, or “quit”, to keep the same timeout.

MATERIAL AND METHODS

ANIMALS

10 male Long Evans and 30 male Lister Hooded rats (Janvier, Le Genest St Isle, France and Charles River, Cologne, Germany) were used. They were all kept in pairs in Plexiglas cages (42 x 26.5 x 18.5 cm) in the animal holding room illuminated by cycles of 12 hours (8h-20h). All the animals were handled upon arrival to habituate them to contact with the experimenter. The rats had access to water without restriction while their food was limited (12g-15g/day per rat) during all the training and testing sessions, to keep them motivated. Each day, rats were weighted. At the moment of the surgery, the weight range was around 380-420g. All procedures, animal handling and surgery, were conducted in accordance with and approved by the French Agriculture and Forestry Ministry (decree 87-849).

APPARATUS & BEHAVIORAL PROCEDURE

Decision-making: during training and experiment, animals were placed in two operant boxes containing three levers, three lights and one magazine composed of two cups in which the different rewards were delivered. The boxes were equipped with one buzzer and one houselight, which were used to indicate the beginning of a session (switch ON) or the punishment (switch OFF) (for the houselight) after an error made by the animals (Apparatus: Figure 1). In this task the animal had to choose between two levers associated either with a large reward (0.1 mL of 32% sucrose solution) or a small reward (0.05 mL of 32% sucrose solution). Over the course of the session (120 trials or 30 min) the probability to obtain the large reward was changing by blocks of 40 trials in the following order: 100%, 50% and 0%. In order to only assess

risk-taking without a bias due to the amount of reward, the size of the 2 rewards was chosen so that the same amount would be obtained in the 50% condition, whatever the choice made by the animal. At the beginning of each trial, the animals had to press the central lever and hold it for 1 s. During this holding period, 400 ms after the lever press, a combination of two lights was switched ON for 100 ms to indicate the probability to obtain the large reward in the present trial (e.g. left and central lights announced 0%; central and left lights announced 50% and left and right lights announced 100%). Then, the rats had to maintain their central lever press for 500 ms until a trigger tone occurred to announce they could release the central lever that was then withdrawn. Then, the lateral levers were extended for the rat to make a choice by pressing one of them. These levers had been previously associated with the large or the small reward (e.g. left lever for large reward and right lever for small reward, and the other half of the animals had the opposite rule to avoid lateralization effect) (Procedure: Figure 1).

Loss-chasing: Training and behavioral sessions took place in 10 skinner operant boxes (Med Associates, St Albans, GA). Each box was equipped with five holes with nose-poke detector and one magazine in which the pellets were delivered. One tone generator (3.5 kHz) provided a non-lateralized auditory stimulus a houselight that was switched ON at the beginning of the session and turned OFF at the end of the session or during errors. Each operant box was controlled via an interface (MedPC) and a computer. Rats were trained to perform a “Loss Chasing” task inspired by Rogers et al., (2013). In this task, the rats had to nose-poke in the magazine to earn pellets (45 mg, saccharose). In 70% of cases, the pellet was delivered, whereas in 30% of cases it was not. In case of loss (no delivery), the magazine light flashed and the holes 2 and 4 were illuminated, indicating that the rats had then the choice to chase their loss by nose-poking in the hole 2 or to quit by nose-poking in hole 4. Nose-poking in the hole 4 (i.e. “Quit 1” response) lead to a 4 s time-out and the rat had to wait the entire time-out period before getting the possibility to re-start a trial (i.e. try and earn a pellet by nose-poking in the magazine). In contrast, nose-poking in the hole 2 (“Chase 1” response) lead in 50% of cases to restart the trial immediately or in 50% of cases to a 8 s time-out. If the rat had chosen to chase and had a 8 s time-out, he was offered a second choice between quit and chase. The light in hole 2 flashed and the holes 1 and 3 were illuminated giving the possibility to the rat to nose-poke in one of them. Nose-poking in hole 3 (“Quit 2” response) lead then to a 8 s time-out period, while nose-poking in hole 1 (“Chase 2” response) lead in 50% of cases to restart a trial immediately or in 50% of cases to a 16 s time-out. (Apparatus & Procedure: Figure 1 B and C).

SURGERY

Both experiments: Once the rats were trained in the behavioral task and had good and stable behavioral performances, they were subjected to surgery. For two days before surgery, they received antibiotic injection Amoxicilline (Duphamox®, 150mg/mL, s.c.). Then, they were anesthetized with a mixture of

Ketamine (Imalgène 1000; 100 mg/kg, s.c.) and Medetomidine (Domitor®, 250 mg / kg, s.c.). Two bilateral injectors were stereotaxically positioned into the STN in order to inject either ibotenic acid (9.4 µg/µL (53 mM): STN-lesioned rats) or phosphate buffer (0.1M: sham rats) at the following coordinates taken in millimeters: AP = -3.7; L = + / -2.4 from the Bregma; DV = -8.35 relative to the surface of the skull above the target point (Paxinos and Watson, 2005). 0.5 µL of the solutions were injected during 3 min (0.167 µL / min) using Hamilton® syringes, and once the injection was completed, the injectors were left in place for 3 additional minutes to allow for diffusion. The scalp was then sutured. After the surgery, a dose of Atipemazole (Antisédan®, 75mg/kg, s.c.) was administered to cancel the anesthetic effects of Medetomidine. The animals were then given one week recovery before testing was performed again.

BEHAVIORAL & STATISTICAL ANALYSIS

Decision-making task: the mean difference (Post-Pre mean) between post-surgery and pre-surgery for the number of lever presses for each condition, for the risk-taking index and for the premature lever release were calculated and analysed as well as reaction time (RT: time between the trigger tone and the central lever release) and movement time (MT: time between the lateral lever release and the magazine entry). A “risk-taking index” (RTI) was also calculated. To do this, it has been postulated that in the 100% condition for large reward, optimal behaviour would correspond to 100% choice for large reward (A), while the opposite for the 0% condition (B) (e.g. A=35 presses and B=5 presses for a given animal). In the case of the 50% condition, since the quantity of reward obtained was the same whatever the choice (i.e. indifference point), there should be no preferential choice for one option over the other, following a linear curve (neutral risk sensitivity) over the various conditions. The RTI has thus been calculated for each individual as the mean number of large reward choices in the 100% condition (A) and the number of large reward choices in the 0% condition (B). This set the theoretical level (C) of large reward choices in the 50% condition ($C = \frac{A+B}{2}$) (e.g. $C = \frac{35+5}{2} = 20$; here if the animal is neutral for the risk, it will press the lever for the large reward 20 times in the 50% condition). If the real number (i.e. 28 lever presses) of large reward choices was above the theoretical level of large reward choices in the 50% condition (i.e. $28 > 20$; $RTI = 28 - 20 = 8$), it was considered that this animal was risk-prone, but in case of a number of choices below the index, the animal was considered as risk-averse (see Figure 3C). For all these data, ANOVA were done using Statview® and if any interaction effect ($p < 0.05$) appeared a post-hoc t-test analysis has been done.

Loss-chasing: The ratio of chase over quit responses were analysed for the first and the second level of chase ($\frac{\text{chase 1 or 2}}{\text{chase 1 or 2} + \text{quit 1 or 2}}$). The premature magazine entries have been also measured. Indeed, the rats have to wait 1 s outside the magazine between each trial, if they cannot wait; an error was reported as

premature. For all these data, ANOVA were done using Statview® and if any interaction effect ($p < 0.05$) appeared a post-hoc t-test analysis was performed.

PHARMACOLOGY

Decision-making: After testing the lesions effect on the decision-making process, the effect of cocaine (a dopamine reuptake blocker) and fluoxetine (a serotonergic reuptake blocker) were tested. These drugs were administrated (i.p., volume = 1 mL/Kg) at the doses of 10 mg/Kg.

Loss-chasing: As in the previous task, the effect of cocaine and fluoxetine were also tested, but with different doses (5, 7.5 and 10 mg/Kg). These doses were administrated (i.p., volume = 1 mL/Kg) in a pseudo-Latin-square schedule.

For both experiments, the injections took place 10 and 30 min before the session for cocaine and fluoxetine respectively. For each session before the drug injection, a saline injection (0.09g/mL NaCl) was performed. The period between each session with drug injection was at least one week, in order to let the rats recover their basal behaviour.

HISTOLOGY

Both experiments: At the end of the experiment, all rats were sacrificed, and the brains were removed, frozen and cut in coronal sections with a cryostat. Frontal 30- μ m-thick sections of the STN and ZI were stained with cresyl violet for assessment of the lesions.

Results

DECISION-MAKING

HISTOLOGY

After lesion verification 6 STN-lesioned rats, 8 sham rats and 3 ZI-lesioned rats were kept in the analyses, while 3 rats without bilateral lesion of the STN were discarded (Figure 2).

BEHAVIOUR

Acquisition of the task: Before and after the surgery, all the animals modified their choices for the large reward lever depending on the probability to obtain it: higher the probability to get the large reward was, more they pressed the large-reward lever (probability effect: $F_{(2,12)}=225.832$; $p<0.0001$). Moreover, all the animals were faster to make choice when the probability of getting large reward was higher (probability effect: $F_{(2,12)}=6,778$; $p=0.004$; $p<0.05$) (data not shown). These results suggest that, whatever the lesion made, the animals understood the association between the combination of lights and the probability to get the large reward. However, the animals took the same time reach the magazine (movement time: MT) whatever the reward (reward effect: $F_{(2,12)}=0.999$, $p=0.337$; $p>0.05$) and had tendency to be faster for the highest probability of getting the large reward (probability effect: $F_{(2,12)}=3.325$; $p=0.053$) (data not shown).

Lesion effects: After surgery, the STN-lesioned rats showed more premature lever releases (before the light onset) than the sham rats (Post-Pre mean: 6.147 ± 2.418 vs -0.195 ± 0.581 for the STN-lesioned and the sham rats respectively) (t-test: $t=-2.918$, $p=0.0129$ $p<0.05$ compared to the sham rats) (Figure 3A), confirming past studies suggesting that STN lesions increase motor impulsivity (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997).

In the 0% condition after surgery, all the rats pressed the large-reward lever the same number of times (Figure 3B). Surprisingly in the 50% condition, the STN-lesioned rats were less risk-prone than the sham rats. Indeed, after surgery, they pressed the large-reward lever much less than the sham rats (Post-Pre mean: -10 ± 4.95 vs 0.875 ± 2.295) (interaction probability x group effect: $F_{(2,12)}=4.151$, $p=0.0107$; post-hoc t-test: $t=2.314$, $p=0.0432$) while the ZI-lesioned rats increased their number of the large-reward lever presses compared to the sham rats (Post-Pre mean: 13 ± 1.732 vs 0.875 ± 2.295) (group effect: $F_{(2,12)}=7.877$, $p=0.0065$; post-hoc t-test: $t=-3.038$, $p=0.0141$) (Figure 3B), suggesting that the ZI-lesioned rats increase their risk-taking. In the 100% condition, the sham and the ZI-lesioned rats increased their lever presses for the large reward in the same way (Post-Pre mean: 6.25 ± 2.617 vs 10.33 ± 0.667 respectively)(post-hoc t-test: $t=-0.921$; $p=0.3812$; $p>0.05$) while curiously the STN-lesioned rats decreased it (Post-Pre mean: -4 ± 1.826)(post-hoc t-test: $t=2.572$ and $t=-6.424$; $p=0.0278$ and $p=0.0014$; $p<0.05$, compared to the sham and ZI-lesioned rats respectively) (Figure 3B).

Risk-taking index: In order to better understand what is going on with the different lesions a “risk-taking index” (RTI) has been calculated, as described in material and method, and confirmed that after surgery the ZI-lesioned rats increased their risk-taking (Post-Pre mean: 7.667 ± 1.453) (t-test: $t=-4.45$ and $t=-2.589$; $p=0.0016$ and $p=0.036$; $p<0.05$ compared to the sham and STN-lesioned rats respectively) whereas both sham rats and STN-lesioned rats decreased their risk-taking in the same manner (Post-Pre mean: $-2 \pm$

1.195 vs -5.5 ± 3.413 for the sham and STN-lesioned rats respectively) (t-test: $t=1.083$; $p=0.3$; $p>0.05$), even if the STN-lesioned rats tend to decrease their risk-taking more than the sham rats (Figure 3C). All these data suggest that the STN-lesioned rats were more risk sensitive, while the ZI-lesioned rats were more risk-taker and compulsive.

PHARMACOLOGY

Surprisingly, in the 50% condition, the cocaine injection increased the propensity of the rats to take risk only for the ZI-lesioned rats (interaction treatment x group effect: $F=2.903$; $p=0.04$; $p<0.05$; post-hoc t-test: $t=-11$; $p=0.008$; $p<0.05$), while the fluoxetine injection decreased the propensity to take risk only in the ZI-lesioned rats (post-hoc t-test: $t=-3.108$; $p=0.036$; $p<0.05$) (Figure 4B). These results show that the acute treatments done here only modified risk-taking for the animals with risky behaviour.

LOSS-CHASING

HISTOLOGY

6 out of the 10 rats with STN lesion were kept in the analysis (Figure 2B) and after the surgery a total of 12 out of the 20 rats were kept in the analysis: 6 rats for each group.

BEHAVIOUR

Before surgery all the rats had a mean of total chase over quit of 0.55 ± 0.06 , near to 0.6, suggesting that they tend to be chasers and suggesting they acquired the task accordingly to the Rogers et al. (2013) paper. After surgery, for the first chase level, the STN-lesioned rats chased less than the sham rats (mean: 0.27 ± 0.6 vs 0.66 ± 0.1 respectively) (group effect: $F_{(1,10)}=6.033$; $p=0.034$; interaction surgery x group effect: $F_{(1,10)}=46.252$; $p=0.0314$; post-hoc t-test: $t=3.408$; $p=0.007$; $p<0.05$) (Figure 5B), suggesting that the STN-lesioned rats take less risk than sham. For the second chase level, the STN-lesioned rats still chased less than the sham rats (mean: 0.36 ± 0.05 vs 0.65 ± 0.8 respectively) (group effect: $F_{(1,10)}=4.961$; $p=0.05$) (Figure 6B), suggesting that the STN-lesioned rats still take less risk despite the increasing punishment (time-out). It has also been found that the STN-lesioned rats made more premature responses than the sham rats (interaction surgery x group effect: $F_{(1,10)}=6.903$, $p=0.0253$; $p<0.05$) (Figure 7). These results suggest that if the STN-lesioned rats are more impulsive, they are also more loss-sensitive than the sham rats and so, less prone to chase losses and take risk, which is in line with the results of our first experiment.

PHARMACOLOGY

It has been noticed that only the highest dose of cocaine tested (10 mg/Kg) increased the movement time to chase (treatment effect: $F_{(1,10)}=3.012$, $p<0.05$) (data not illustrated), but none of the other doses or drug injections showed any effect on our behavioural parameters.

DISCUSSION

This study shows that the STN lesion decreases the risk-taking for both probabilistic delivery and loss-chasing tasks, while the ZI lesion increases risk-taking in the probabilistic task. The acute cocaine injection exacerbates while the acute injection of fluoxetine reduces the risk-taking only for the ZI-lesioned rats in the probabilistic delivery task, but had no effect on sham and STN-lesioned rats in both probabilistic delivery and loss-chasing tasks.

These results show that the STN is involved in both loss-chasing and decision-making mechanisms as seen in previous results arguing that STN was involved in decision conflict (Frank, 2007; Coulthard et al., 2011; Rosa et al., 2013) and loss-chasing behaviour (Rogers et al., 2011). First of all, our results showing reduced compulsivity are quite surprising in regard of the influence of the STN lesion on motor activity which is supposed to increase impulsive and compulsive behaviour (Baunez and Robbins, 1997), classically linked with increase of risk-taking and drug abuse. Our results underline a dissociation previously found between the motor and non-motor aspects of the STN. Indeed, Winstanley et al., (2005) showed that STN lesion reduced the animals' impulsivity to make the choice in the delay-discounting task. Thus, the STN-lesioned rats preferred to wait longer to obtain the large reward than to choose the small immediate reward. These results suggest that either both motor and choice impulsivity involve different mechanisms or, the increase in motor impulsivity is counter-balanced by the increased motivation for food previously shown after STN lesion (Baunez et al., 2002; 2005). Thus, the risky choice (choosing the large reward with 50% of chance to get it) can be compared to the large-delayed-reward of the delay-discounting task. Nonetheless, since in our task all the trials were not rewarded, compared to the delayed-discounting task, the mechanisms involved might be different. In regard of the Frank's basal ganglia model (2007), no increased impulsivity was found for the STN-lesioned rats either for the high-conflict decision (50% condition, after the cue light onset) or the low-conflict decision (100% and 0% condition, after cue light onset) for the decision-making task; even if the impulsivity increased for the STN-lesioned rats before the cue light. Moreover, the STN-lesioned rats did not show reduced RT in the 50% condition (the high-conflict situation of our task). However, the Frank's study deals more with impulsivity, while our study deals more with perseverative presses for lever associated with rewards than with impulsivity.

Another way to understand the risk aversion of our STN-lesioned rats is that the STN lesion could increase the sensibility to the reward omission. This hypothesis has already been raised by Winstanley et al. (2005) in the autoshaping paradigm. Indeed in this paradigm, the animals have to associate a conditioned stimulus (CS) with a reward. When the CS is no more associated with the reward, sham animals show perseverative responses for the CS. The authors found that the STN lesion decreased the animals' perseverative responses for the CS when it is no more associated with the reward, suggesting that this effect could be due to an increased sensitivity for the omitted reward.

Interestingly, in both experiments the STN-lesioned rats made more premature responses suggesting that they were more impulsive such as described in the literature, while in the same time, the STN lesion reduced the risk-taking and the compulsivity. These results suggest that impulsivity and compulsivity may not be as easily linked as it was supposed until now. Our results strengthen the fact that impulsivity is differently processed than compulsivity and suggest that STN process these two things in a different way. STN seems to be involved in impulsivity of action in an opposite manner than in impulsivity of choice (Eagle and Baunez, 2010), STN lesions increasing the first and decreasing the latter. Since it is more likely that the processes involved in the two tasks used here involve impulsivity of choice, it is in line that STN lesions favour conservative choices.

Regarding the pharmacological treatments, the cocaine injection increased risk-taking only in the ZI-lesioned rats and had effect neither in the sham nor in the STN-lesioned rats. The cocaine and fluoxetine injections in the loss-chasing task had no effect. It is however difficult to identify the contribution of the ZI lesion and that of cocaine in these effects, as cocaine can exacerbate the compulsive behaviour of the risk-taker animals.

Surprisingly, the STN-lesioned rats did not increase their number of lever presses for the large reward in the 100% condition compared to the sham rats. This result raises many questions. Indeed, sham and ZI-lesioned increased their number of presses on the large-reward lever, suggesting a behavioural improvement. The result observed for the STN-lesioned rats, first, questions the increased motivation following STN lesion. Indeed, if it was the case, the animals would, at least, increase their number of large-reward lever presses, as the sham rats. Moreover, the STN-lesioned rats did not show increased RT for the large-reward lever nor increased speed to reach the magazine, suggesting that their motivation for the food reward is not decreased. This, rules out the possibility that the lack of increased choice for the large reward lever results from a change in motivational state. Indeed, it has been shown that STN lesion could lead to a deficit in working memory (El Massioui et al., 2007). Thus, the decreased lever presses for the large-reward lever in the 100% condition might be due to a deficit in working memory. A third hypothesis is that the STN is involved in automatic and habitual behaviour (Banca et al., 2015). Indeed, setting an automatic behaviour lead to process it faster than a behaviour that needs to be controlled all

along its progress. Thus, lesion of the STN could block the installation of this automatic behaviour and block the improvement of the behaviour, leading to a lower performance.

Interestingly, the opposite effects found between the lesion made in the STN and in the zona incerta are critical regarding the DBS side effects issue. Indeed, many studies reported that STN DBS could improve or worsen ICDs (see introduction), even if some authors noticed that PG behaviour seems to be related more to a combination of bilateral STN DBS and treatment with dopamine agonists, than only to the STN DBS itself (Smeding et al., 2007). Recent studies reported that ZI DBS could have the same and sometimes, better effects than STN DBS to treat the motor symptoms of PD patients (Nandi et al., 2002; Benazzouz et al., 2004; Plaha et al., 2006; Blomstedt et al., 2011; 2012). However, only few of these studies reported non-motors effects of the ZI DBS. One report has shown that ZI DBS could improve anxiety and depression in PD patients (Burrows et al., 2012) while another has reported that either STN or ZI DBS could lead to psychiatric complications like irritability, psychomotor agitation and severe progressive insomnia (Merello et al., 2009).

It is important to note that the discrepancy between some studies done in human and this work could come from the human studies are made on PD patients with abnormal dopamine level and dopaminergic treatment, while this work did not use a model of dopamine depleted rats.

Finally, numerous studies have also reported that DBS mechanism is not equivalent to a lesion. Indeed, it has been shown that STN DBS applied in rats did not increase premature responses in an attentional task in the rat (Baunez et al., 2007), while lesions did, and the effect of STN DBS on premature responding depends on the amplitude and the frequency of the DBS (Desbonnet et al., 2004). Furthermore, multiple hypothesis have been done on the DBS mechanisms, the first arguing that DBS inactivates the target nucleus (Beurrier et al., 2001; Dostrovsky et al., 2000), the later arguing that DBS activates the axons of the target structure (Pralong et al., 2003; Galati et al., 2006; Montgomery et al., 2006; Reese et al., 2008). Since these results appear contradictory, a modelling study has been done to elucidate this paradox and found that DBS both inhibits the cell bodies in the target nucleus and excites cell axons (McIntyre et al., 2004b) (Rosa et al., 2012 for review). In regard of the STN DBS effect in PD patient, it seems that DBS mainly inactivates the target nucleus. However, the differences between lesions and DBS could come from this excitation and the local current diffusion. Indeed, the model of the electric field of STN DBS shows that DBS current field could spread outside the borders of the dorsal STN and can result in activation of axonal elements in the ZI (McIntyre et al., 2004a). Thus, both DA depletion level and DBS mechanism must be taken into account when comparing work done in animal and in human PD patients.

To conclude, our study shows that lesion the STN decreases risk-taking while ZI lesion increases it. Our results strongly suggest that it is important to better control the DBS implantation site and better understand the way the DBS current diffuses in the STN vicinity, and especially to the ZI, in order to minimize its side-effects. Thus, our study strengthens the previous studies supporting the use of DBS to cure some non-motor side-effects in PD patients and, moreover, to treat obsessive-compulsive disorders and extend the DBS to treat the others ICDs and, maybe, to treat drug addiction.

REFERENCES

- Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E. (2001). Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(3):394-6.
- Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommée E, Lang AE, Agid Y, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 21(11):1941-6.
- Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol*. 66(6):817-24
- Banca P, Voon V, Vestergaard MD, Philipiak G, Almeida I, Pocinho F, Relvas J, Castelo-Branco M. (2015). Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. [Epub ahead of print]
- Baunez, C., and Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front.Syst. Neurosci*. 5:83.
- Baunez, C., A. Christakou, Y. Chudasama, C. Forni and T. W. Robbins (2007). Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur J Neurosci* 25 (4): 1187-94.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M. and Amalric, M. (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci*. 4:484-489.
- Baunez, C., Amalric, M. and Robbins, T.W. (2002) Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci*. 22(2): 562-568.
- Baunez, C., Humby, T., Eagle, D.M., Ryan, L.J., Dunnett, S.B. and Robbins, T.W. (2001) Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur. J. Neurosci*. 13(8):1609-1616.
- Baunez, C. and T. W. Robbins (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 9 (10): 2086-99.
- Baunez, C., A. Nieoullon and M. Amalric (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci* 15 (10): 6531-41.

- Baunez, C., Nieoullon, A. and Amalric, M. (1995) In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J. Neurosci.* 15(10): 6531-6541.
- Benazzouz A, Tai CH, Meissner W, Bioulac B, Bezard E, Gross C. (2004). High-frequency stimulation of both zona incerta and subthalamic nucleus induces a similar normalization of basal ganglia metabolic activity in experimental parkinsonism. *FASEB J.* 18(3):528-30.
- Beurrier, C., B. Bioulac, J. Audin and C. Hammond (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 85 (4): 1351-6.
- Blomstedt P, Fytogoridis A, Åström M, Linder J, Forsgren L, Hariz MI. (2012). Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 18(10):1062-6.
- Blomstedt P, Sandvik U, Linder J, Fredricks A, Forsgren L, Hariz MI. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus the zona incerta in the treatment of essential tremor. *Acta Neurochir (Wien).* 153(12):2329-35.
- Boller JK, Barbe MT, Pauls KA, Reck C, Brand M, Maier F, Fink GR, Timmermann L, Kalbe E. (2014). Decision-making under risk is improved by both dopaminergic medication and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 254:70-7.
- Burrows AM, Ravin PD, Novak P, Peters ML, Dessureau B, Swearer J, Pilitsis JG. (2012). Limbic and motor function comparison of deep brain stimulation of the zona incerta and subthalamic nucleus. *Neurosurgery.* 70(1):125-30.
- Campbell-Meiklejohn DK, Woolrich MW, Passingham RE, Rogers RD. (2008). Knowing when to stop: the brain mechanisms of chasing losses. *Biol Psychiatry.* 63(3):293-300.
- Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 13(3):287-305.
- Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, Frank MJ. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci.* 14(11):1462-7.
- Chudasama Y, Robbins TW. (2003). Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci.* 23(25):8771-80.
- Corless T, Dickerson M. (1989). Gamblers' self-perceptions of the determinants of impaired control. *Br J Addict.* 84(12):1527-37.
- Desbonnet L, Temel Y, Visser-Vandewalle V, Blokland A, Hornikx V, Steinbusch HW. (2004). Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res.* 1008(2):198-204.
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol.* 84(1):570-4.
- El Massioui N, Chéruef F, Faure A, Conde F. (2007). Learning and memory dissociation in rats with lesions to the subthalamic nucleus or to the dorsal striatum. *Neuroscience.* 147(4):906-18.
- Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, Azulay JP. (2013) Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84(8):868-74.

- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 318(5854):1309-12.
- Frank MJ. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*. 19(8):1120-36.
- Galati S, Mazzone P, Fedele E, Pisani A, Peppe A, Pierantozzi M, Brusa L, Tropepi D, Moschella V, Raiteri M, Stanzione P, Bernardi G, Stefani A. (2006). Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 23(11):2923-8.
- Hälbig TD, Tse W, Frisina PG, Baker BR, Hollander E, Shapiro H, Tagliati M, Koller WC, Olanow CW. (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. (4):493-7.
- Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J, Karimi M, Tabbal SD, Perlmutter JS. (2010). Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain*. 133(12):3625-34.
- Klavir O, Flash S, Winter C, Joel D. (2008) High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. *Exp Neurol*. 215(1):101-9.
- Lesieur HR. (1979). The compulsive gambler's spiral of options and involvement. *Psychiatry*. 42(1):79-87.
- Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 135(5):1463-77.
- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodrigues JP, Schrag A, Silberstein P, Tisch S, Evans AH. (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 16(9):1148-52.
- Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 360(9342):1302-4.
- McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. (2004b). Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol*. 91(4):1457-69.
- McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. (2004a). Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol*. 115(3):589-95.
- Merello M, Cavanagh S, Perez-Lloret S, Roldan E, Bruno V, Tenca E, Leiguarda R. (2009). Irritability, psychomotor agitation and progressive insomnia induced by bilateral stimulation of the area surrounding the dorsal subthalamic nucleus (zona incerta) in Parkinson's disease patients. *J Neurol*. 256(12):2091-3.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50 (4): 381-425.
- Montgomery EB Jr. (2006). Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin Neurophysiol*. 117(12):2691-702.
- Nambu, A., Tokuno, H. and Takada, M. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci. Res*. 43(2):111-117.

- Nandi D, Chir M, Liu X, Bain P, Parkin S, Joint C, Winter J, Stein J, Scott R, Gregory R, Aziz T. (2002). Electrophysiological confirmation of the zona incerta as a target for surgical treatment of disabling involuntary arm movements in multiple sclerosis: use of local field potentials. *J Clin Neurosci*. 9(1):64-8.
- Oyama G, Shimo Y, Natori S, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N. (2011). Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 17(3):189-93.
- Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*. 129(7):1732-47.
- Pralong E, Debatisse D, Maeder M, Vingerhoets F, Ghika J, Villemure JG. (2003). Effect of deep brain stimulation of GPI on neuronal activity of the thalamic nucleus ventralis oralis in a dystonic patient. *Neurophysiol Clin*. 33(4):169-73.
- Reese R, Steigerwald F, Pötter M, Herzog J, Deuschl G, Volkmann J, Pinski MO, Mehdorn HM. (2008). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases pallidal neuronal firing rate in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 23(13):1945-7.
- Rogers RD, Wong A, McKinnon C, Winstanley CA. (2013). Systemic administration of 8-OH-DPAT and eticlopride, but not SCH23390, alters loss-chasing behavior in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 38(6):1094-104.
- Rogers RD, Wielenberg B, Wojtecki L, Elben S, Campbell-Meiklejohn D, Schnitzler A. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus transiently enhances loss-chasing behaviour in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 231(1):181-9.
- Rosa M, Fumagalli M, Giannicola G, Marceglia S, Lucchiari C, Servello D, Franzini A, Pacchetti C, Romito L, Albanese A, Porta M, Pravettoni G, Priori A. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease: subthalamic oscillations during economics decisions. *Mov Disord*. 28(12):1644-52.
- Rosa M, Giannicola G, Marceglia S, Fumagalli M, Barbieri S, Priori A. (2012). Neurophysiology of deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 107:23-55.
- Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. (2007). Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(5):517-9.
- Thobois S, Hotton GR, Pinto S, Wilkinson L, Limousin-Dowsey P, Brooks DJ, Jahanshahi M. (2007). STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *J Cereb Blood Flow Metab*. 27(6):1173-84.
- van Wouwe NC1, Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Band GP, Abisogun A, Elias WJ, Frysinger R, Wylie SA. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 5:30.
- Winstanley, C. A., C. Baunez, D. E. Theobald and T. W. Robbins (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* 21 (11): 3107-16.
- Winter C, Mundt A, Jalali R, Joel D, (2008). Harnack D, Morgenstern R, Juckel G, Kupsch A. High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Exp Neurol*. 210(1):217-28.

LEGENDS

Figure 1. A: Decision-making task. The rats had to press down the central lever for one second. During this one second period, after 400 ms had elapsed, a combination of two cue lights was switched ON (either right and left, or right and central or central and left) for 100 ms, providing information regarding the probability of getting the large reward (e.g: left and right lights=getting the large reward in 100%). The rats had to maintain their paw on the central lever until the end of the one-second period (i.e. an extra 500ms) that was signaled by a tone. Then, the central lever was retracted and the two lateral levers went out, the animals had to make a choice by pressing either the left or the right lever. Pressing the lateral lever leads to reward delivery in one cup of the magazine (e.g: left lever press=large reward and right lever press=small reward). The operant box was equipped with three lights, three levers, one buzzer and one magazine with two cups. **B:** Loss-chasing task. The rats had to nose-poke in the magazine. In 70% of cases the nose-poke delivered one sucrose pellet (45 mg) in the magazine and the magazine light was switched ON to signal this gain. In 30% of the cases pellet was not delivered and the magazine light was flashed ON to signal this loss. In the same time, the holes 2 and 4 were switched ON (e.g: hole 2=chase 1 and hole 4=quit 1). Choosing to quit lead in 100% of cases to four seconds time-out period before the animals were allowed to start the next trial. Choosing to chase leads, in 50% of cases, to allowing the animals to immediately start the next trial, while in the 50% others cases, it leads to eight seconds time-out period before the animals were allowed to start the next trial. The chasing hole was then flashed ON (e.g: hole 2 flashing = 2nd chase level) and the light in the holes 1 and 3 were switched ON (e.g: hole 1=chase2 and hole 3=quit2). Choosing to quit lead in 100% of cases to eight seconds time-out period before the animals were allowed to start the next trial. Choosing to chase leads, in 50% of cases, to allowing the animals to immediately start the next trial, while in the 50% others cases, it leads to sixteen seconds time-out period before the animals were allowed to restart the next trial. Operant box was equipped with five holes with light inside, one houselight, one buzzer and one magazine with one light inside. Choice periods were differentiated from time-out periods thanks to a 1Hz tone.

Figure 2: Histology. A: cresyl violet staining for the assessment of the subthalamic nucleus (STN) lesions. STN lesioned rats (left; AP=-3.6 mm) and sham rats (right; AP=-3.6 mm). The lesioned STN is thinner than sham and presents calcifications (red arrow) both consequence of the ibotenic acid which destroyed glutamatergic neurons. Black scale bar=500 μ m. **B:** cresyl violet staining for the assessment of the zona incerta (ZI) lesions. ZI lesioned rats (left; AP=-3 mm) presents calcifications (red arrows) and sham ZI rat (right; AP=-3.84 mm). ZID: zona incerta dorsal; ZIV: zona incerta ventral; IC: internal capsule; STN: subthalamic nucleus. Black scale bar=500 μ m.

Figure 3: Behavioural data for each group. A: Mean difference (delta) between post and pre-surgery for the number of premature lever release before the lights onset for all groups: Sham rats (blue), STN-

lesioned rats (red) and ZI-lesioned rats (green). *: significantly different from the sham rats ($p < 0.05$); a: significantly different from the pre-surgery. **B**: Mean difference between post and pre-surgery for the number of large-reward lever presses depending on the probability of getting the large reward (left=100%; middle=50%; right=0%) for all groups: Sham rats (blue), STN-lesioned rats (red) and ZI-lesioned rats (green). *: significantly different from the sham rats ($p < 0.05$); #: significantly different from the STN-lesioned rats ($p < 0.05$); a: significantly different from the pre-surgery; b: significantly different from the pre-surgery. **C**: Mean difference between post and pre-surgery for the risk-taking index for all groups: Sham rats (blue), STN-lesioned rats (red) and ZI-lesioned rats (green). *: significantly different from the sham rats ($p < 0.05$); b: significantly different from the pre-surgery.

Figure 4: Behavioural data after pharmacology in the 50% condition. Mean number of lever presses for the large-reward lever depending on the treatment (left=saline; middle=cocaine; right=fluoxetine) for all groups: Sham rats (blue), STN-lesioned rats (red) and ZI-lesioned rats (green). *: significantly different from the sham rats ($p < 0.05$); §: significantly different from the ZI-lesioned rats with the saline treatment ($p < 0.05$).

Figure 5: Behavioural data for the first chase level. **A**: animals' distribution depending on the number of time they choose to chase vs the number of time they quit for the sham rats (blue) and the STN-lesioned rats (red). The black dotted ($x=y$) line represents the limit between animals classified as chaser or quitter. **B**: chase over quit ratio ($\frac{chase\ 1}{chase\ 1 + quit\ 1}$).

Figure 6: Behavioural data for the second chase level. **A**: animals' distribution depending on the number of time they choose to chase vs the number of time they quit for the sham rats (blue) and the STN-lesioned rats (red). The black dotted ($x=y$) line represents the limit between animals classified as chaser or quitter. **B**: chase over quit ratio ($\frac{chase\ 2}{chase\ 2 + quit\ 2}$).

FIGURES

Figure 1A:

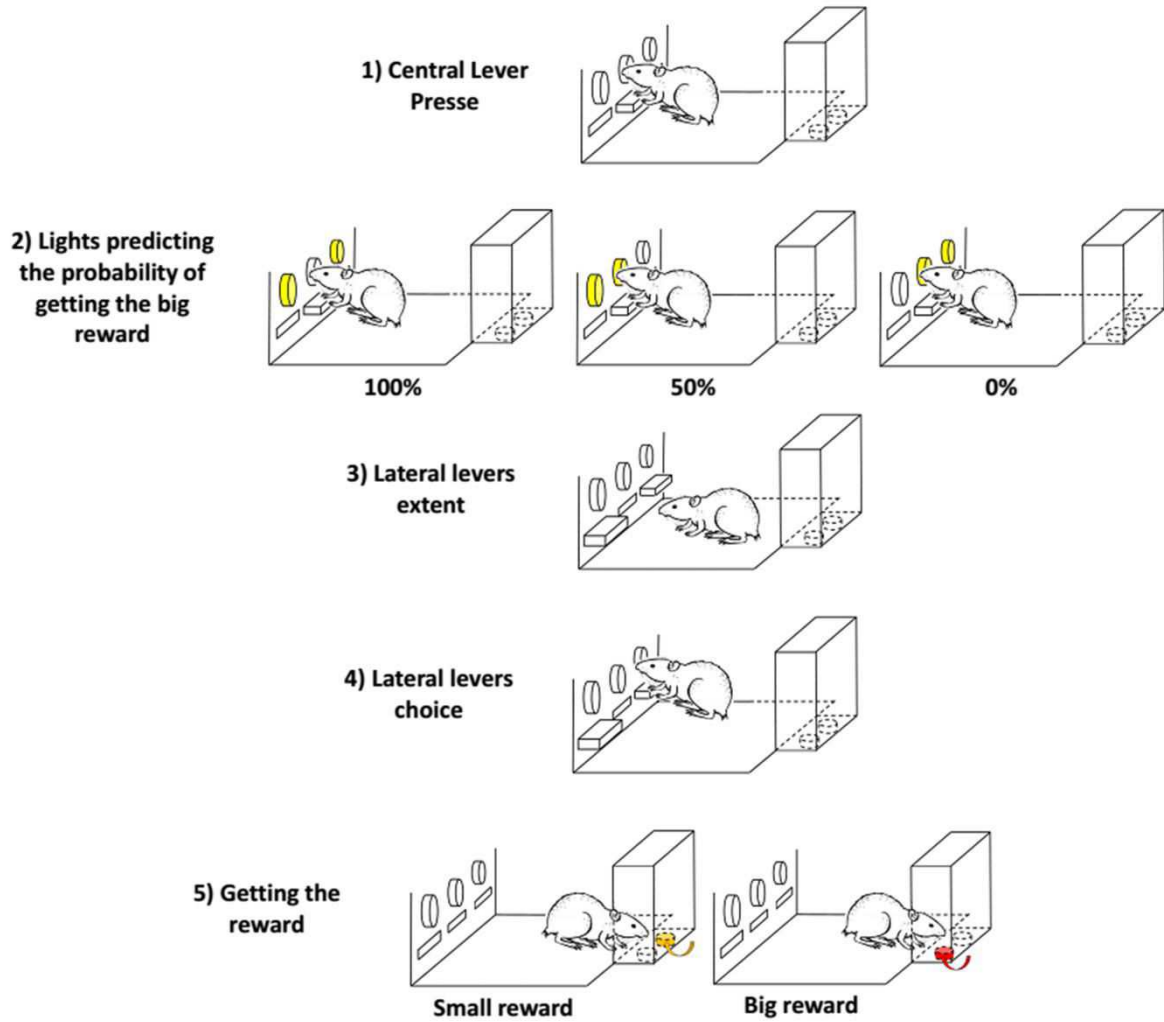


Figure 1B:

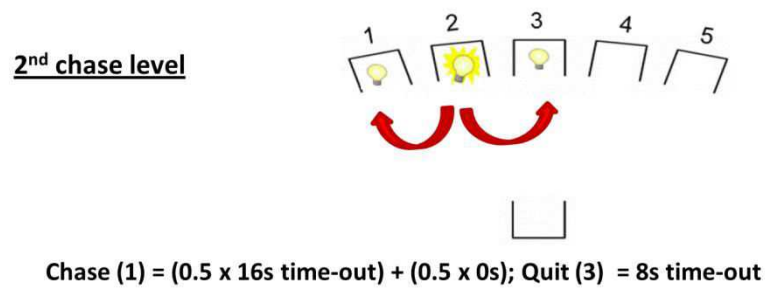
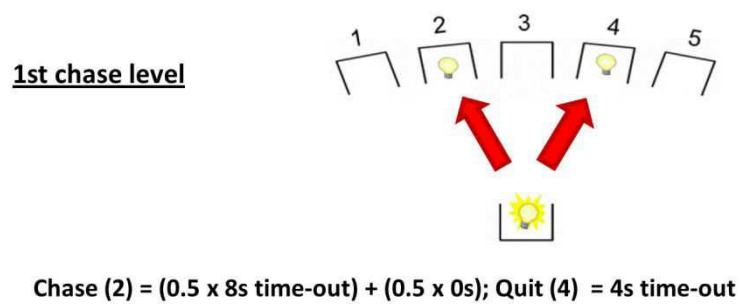
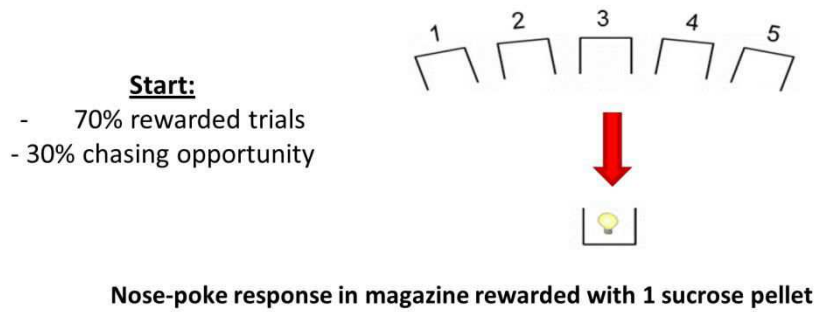


Figure 2:

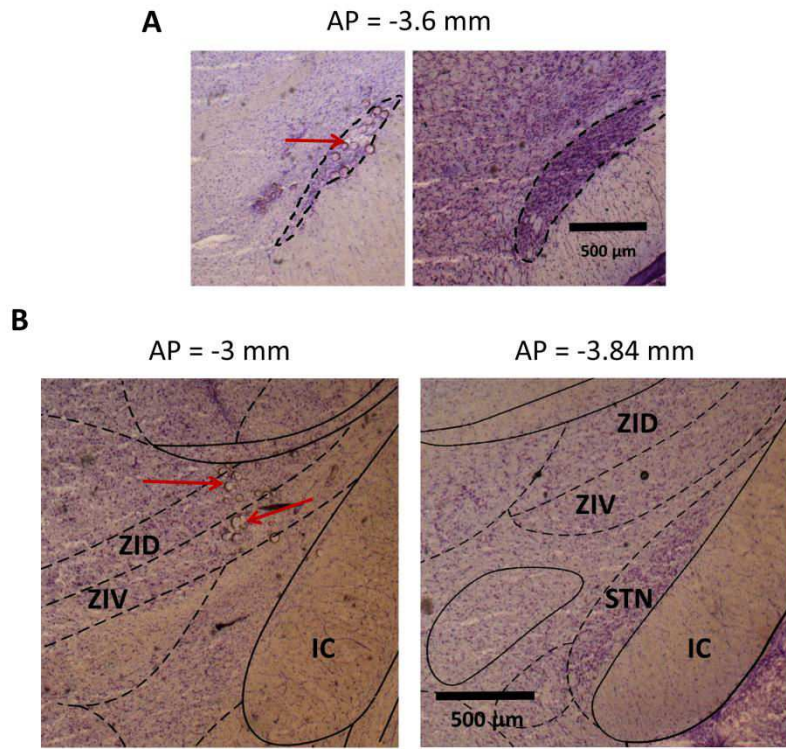


Figure 3:

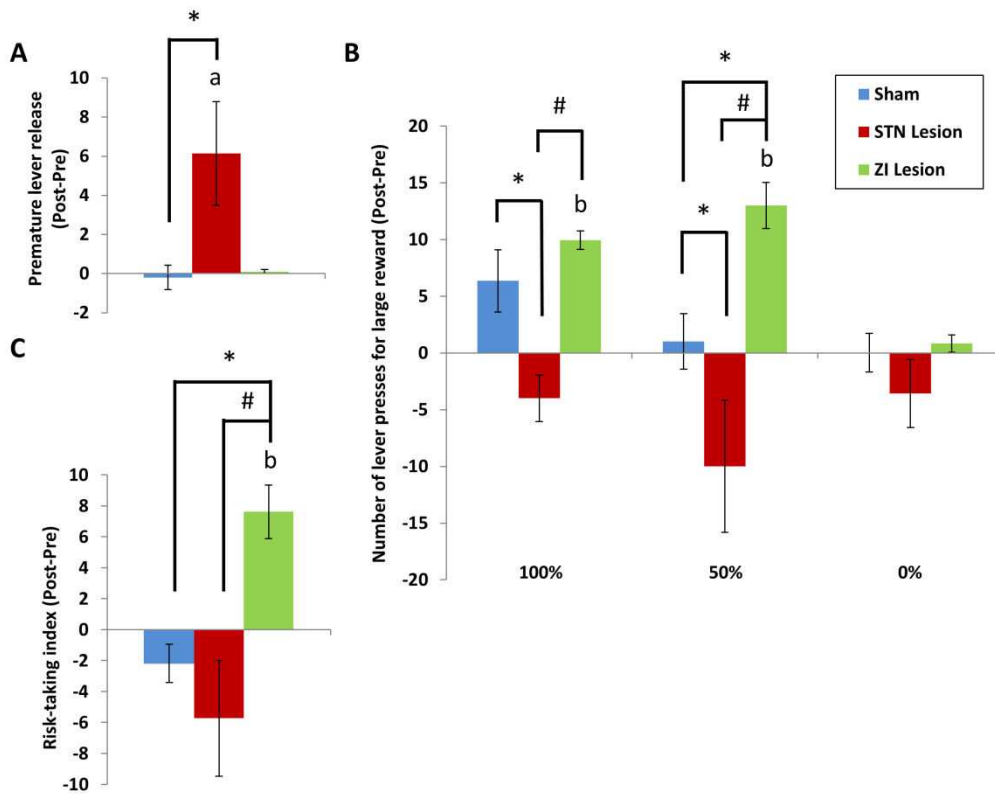


Figure 4:

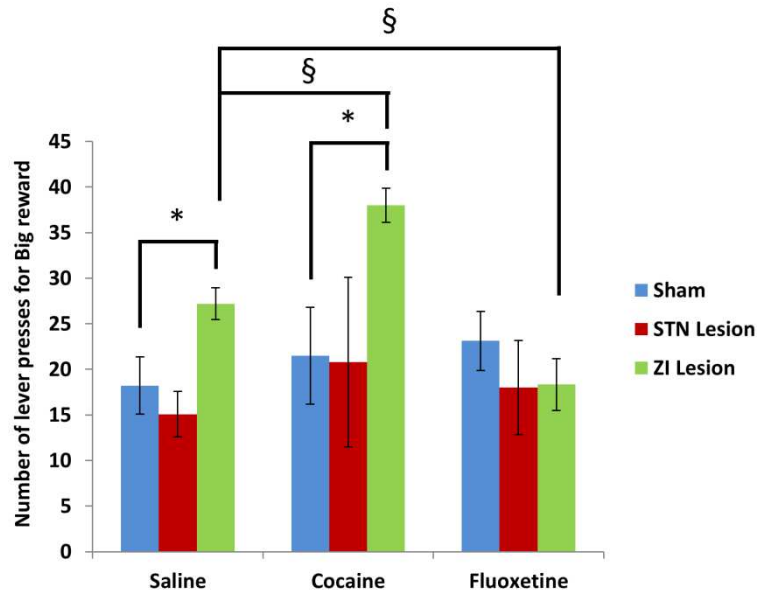


Figure 5:

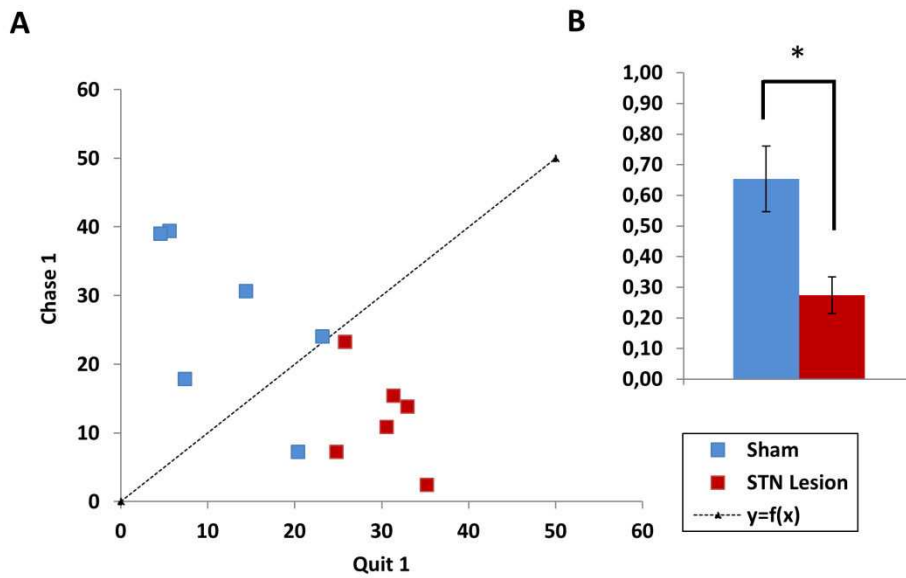
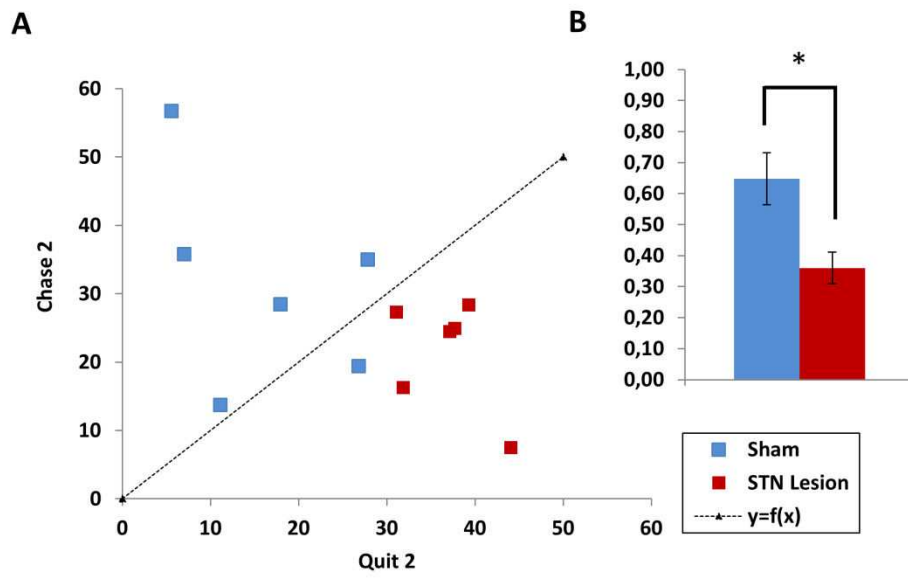


Figure 6:



II. LE NOYAU SUBTHALAMIQUE : UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE CONTRE L'ADDICTION AUX DROGUES OPIACÉES ?

- RÉSUMÉ -

OBJECTIFS

Un des principaux problèmes de la dépendance aux drogues d'abus, est le très fort pourcentage de rechute (40% à 60%) et ce, malgré les thérapies traditionnelles et médicamenteuses de substitution. La dépendance se traduit par besoin compulsif de rechercher et de consommer de la drogue, résultant d'une perte de contrôle sur le comportement.

Récemment, il a été montré que la SHF du NST chez des patients parkinsoniens permettait de réduire différents troubles compulsifs comme la dépendance au traitement dopaminergique, les TOC, ou encore le jeu pathologique (Mallet et coll. 2002 ; 2008 ; Witjas et coll. 2005 ; Ardouin et coll. 2006 ; Eusebio et coll. 2013). Récemment, il a été montré que la lésion ou la SHF du NST diminuait la motivation pour la drogue (cocaïne) en augmentant celle pour la nourriture sans toutefois affecter la consommation de nourriture (Baunez et coll. 2002 ; Baunez et coll. 2005 ; Rouaud et coll. 2010). Puisqu'un des enjeux du traitement de la dépendance aux drogues d'abus est de diminuer la motivation des patients pour la drogue sans diminuer les motivations pour des récompenses dites « naturelles » (ex : sucre), le NST pourrait ainsi servir de cible du traitement de la dépendance pour la cocaïne. Le NST est la seule structure dont la lésion et la SHF induisent de tels effets opposés entre motivation pour une drogue (cocaïne) et pour la nourriture. De plus, la SHF offre le privilège d'être réversible, ce qui est extrêmement intéressant pour une application chez l'homme. Ainsi, De récentes études ont montré que la stimulation du NST avait des effets préventifs sur l'escalade de cocaïne (Pelloux et coll. en préparation).

Dans ce contexte, il était intéressant d'étudier si la SHF avait les mêmes effets sur d'autres drogues telles que l'héroïne et si la SHF du NST pourrait avoir des effets curatifs sur la prise d'héroïne. Le but de notre expérience a donc été d'évaluer les effets de la SHF du NST dans un modèle de consommation de drogue en accès court et long, puis dans un modèle de rechute.

MÉTHODE complémentaire

Animaux

Après l'implantation d'électrodes de stimulation, les animaux étaient remis à deux par cage et avaient accès *ad libitum* à la nourriture.

Fabrication des électrodes de stimulation

Chaque électrode est constituée de deux fils de platinium/iridium entourés de téflon, dénudés à leur extrémité sur 0,5 mm. Ces fils ont été insérés dans une canule de 25 gauges en inox longue de 12 mm. Ils dépassaient de 2,5 mm de la canule et étaient solidarisés à elle par de la résine époxy. L'extrémité dénudée des électrodes formait un « U » dont les branches étaient séparées d'1 mm, permettant le passage du courant à travers le NST. De l'autre côté, ces fils ont été soudés au connecteur, puis solidarisés avec du ciment dentaire à chaque connecteur avec un écartement de 4,8 mm entre elles, correspondant à la distance entre les deux NST d'après les coordonnées choisies ([Figure 21](#)).

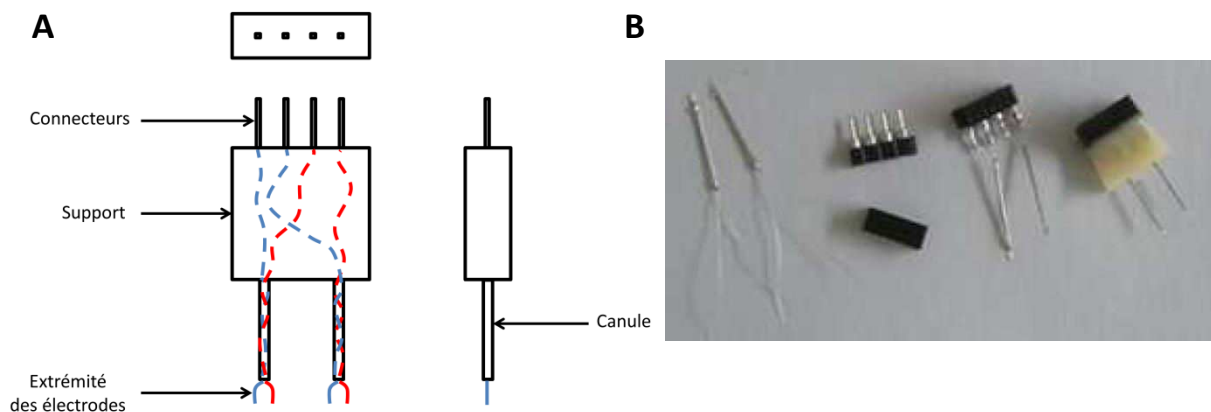


Figure 21 : Électrode de stimulation. A : Schéma (gauche). Les traits pointillés représentent les fils reliés à la borne positives (rouge) et ceux reliés à la bornes négatives (bleu). B : Photo (droite).

Fabrication des cathéters

Les cathéters étaient fabriqués à partir d'une canule de 22 gauges avec piédestal possédant un pas de vis, la canule dépassait de 5 mm au-dessus et de 11 mm au-dessous de cette partie en plastique. La partie de 11 mm était soudée. Un tube en silicone d'un diamètre intérieur de 0,3 mm et d'une longueur de 15 cm était inséré sur la canule. Ce tube était renforcé par son insertion dans un tube en silicone d'un diamètre intérieur de 0,64 mm et d'une longueur de 2 cm au niveau de la canule. Ce deuxième tube était solidarisé au premier avec de la colle silicone. Une boule de silicone était placée autour du cathéter à 3,6 cm de son extrémité. Cette boule sert de référence puisque cette distance correspond à la distance entre le point d'insertion du cathéter dans la veine jugulaire et l'arrivée de la veine dans le cœur. La partie canule était ensuite cimentée et solidarisée avec une plaque grillagée carrée en polypropylène de 3 cm de côté ([Figure 22](#)).

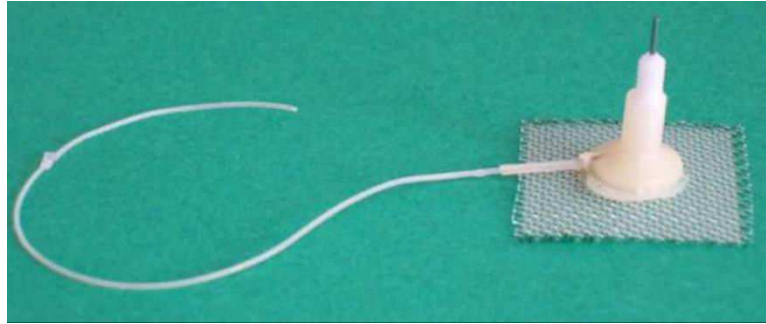


Figure 22 : Cathéter d'auto-administration.

Chirurgie

Mise en place des cathéters

Tout d'abord, la peau du cou était incisée au niveau de la veine jugulaire droite et une dissection mousse permettait l'isolation de la veine. La dissection permettait également la libération d'un espace sous-cutané allant de l'incision à la région des omoplates en passant par le côté du cou, qui permettait par la suite la mise en place sous-cutanée du cathéter. Ensuite, la peau du flanc était incisée sur 2-3 cm afin d'insérer le cathéter sous la peau du dos. La partie tube du cathéter était placée sous la peau jusqu'à l'incision au niveau de la jugulaire. Le cathéter était placé environ 3 cm en arrière des omoplates où la peau était incisée pour permettre à la partie canule du cathéter d'être à l'extérieur du corps. Une aiguille de 23 gauges a ensuite été insérée dans la veine jugulaire afin de la percer. Puis une aiguille de 18 gauge modifiée a été insérée dans la veine afin de servir de guide pour l'insertion du cathéter. Le cathéter était inséré dans la veine jusqu'à la boule de silicone et solidarisé à la veine à l'aide de deux points de suture, un en amont et un en aval de la boule de silicone. Un dernier point de suture a permis de solidariser l'ensemble aux muscles du cou. Les incisions ont ensuite été refermées par des points de suture.

Les rats ont reçu également une injection d'acide Tolfénamique (Tolfédine® ; 60 mg/kg), un anti-inflammatoire non-stéroïdien, le jour de la chirurgie et le lendemain. Les animaux ont eu une semaine de récupération à l'animalerie. Pendant cette semaine leur cathéter était perfusé tous les jours avec 0.3 mL d'une solution saline (NaCl isotonique) contenant de l'héparine (280 UI/mL) (anticoagulant permettant d'éviter la formation de caillot sanguin dans le cathéter) contenant de la cefazoline (Rilexine® ; 8mg/mL), un antibiotique.

RESULTATS PRINCIPAUX

Les résultats principaux de l'article peuvent être résumés ainsi :

- La SHF du NST diminue la consommation d'héroïne en accès court.

- La SHF du NST diminue le point de rupture pour l'héroïne dans le protocole de ratio progressif, à la fois après le protocole d'accès court ou d'accès long. Cette diminution du point de rupture correspondant à une diminution de la motivation des animaux avec SHF du NST à travailler pour l'héroïne, suggère que la SHF du NST pourrait diminuer la motivation de sujets dépendants à rechercher de la drogue.

- La SHF du noyau subthalamique diminue la prise d'héroïne en accès long chez des animaux qui ont déjà escaladés leur prise d'héroïne, suggérant un potentiel rôle curatif de la SHF du NST sur la dépendance à l'héroïne.

- Enfin, le fait que la SHF du NST diminue la motivation à la fois pour des psychostimulants (cocaïne) et pour des neuroleptiques (héroïne), suggère que le SHF du NST pourrait être généralisable à l'ensemble des drogues d'abus.

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus blocks re-escalation of heroin self-administration in rat

Carrie L. Wade¹, Emmanuel Breyse^{1,2}, Christelle Baunez², George F. Koob¹, Olivier George¹

¹Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders, the Scripps Research Institute, La Jolla, USA

²CNRS & Aix Marseille Université, INT UMR7289, 13385 Marseille, France

ABSTRACT

Propensity to relapse is high with drug of abuse such as heroin. The way relapse works is still not completely understood. However, recent work shows that STN DBS, classically used to treat motor symptoms of Parkinson's disease (PD), allows decreasing motivation for drug, while increasing motivation for food (Rouaud et al., 2010). The fact that STN DBS is the only structure leading to reduced motivation for psychostimulant like cocaine, without reduced motivation for natural reward such as food, suggest that STN DBS could be used to treat drug addiction. In order to assess if the STN DBS could block relapse for drug and also could reduce addiction for non psychostimulant drugs, we studied STN DBS in a heroin re-escalation model for rats. Results show that STN DBS reduces heroin consumption in short access. We also found that STN DBS reduces heroin motivation in PR schedule of reinforcement. Finally we found that STN DBS blocks heroin relapse. These results suggest that STN DBS could be considered to cure drug addiction.

INTRODUCTION

Opioid addiction, including addiction to heroin, oxycodone and other opioids, has dramatically increased in the last decade. According to NIDA, it is estimated that in 2011, 4.2 million people (1.6% of the population in USA) have tried opioids in their lives, with 23% converting to an addictive state. Of this population, 40% to 60% will relapse following traditional therapy and rehabilitation. Current treatments include cognitive therapy, replacement therapy with the use of methadone or buprenorphine and antagonistic therapy using naltrexone. Recently, it has been shown that patients who are treated with deep brain stimulation (DBS) for Parkinson's disease (PD) can also be relieved from obsessive compulsive disorders (Mallet et al., 2002; 2008), or from some compulsive behaviour including gambling and compulsive shopping or addiction to their dopaminergic treatments (Witjas et al., 2005; Ardouin et al., 2006; Lhommée et al., 2012; Eusebio et al., 2013). In addition, it has previously been shown that DBS is effective to prevent escalation of cocaine self-administration (Pelloux et al., in preparation). Interest in using DBS to manage and treat neurological and psychiatric disorders such as PD, obsessive compulsive disorder (OCD), severe depression and recently drug addiction, is increasing due to the reversibility of the

stimulation. As a treatment for PD, subthalamic nucleus (STN) DBS is known to restore the excitation/inhibition balance of the basal ganglia outputs, reducing the beta oscillations occurring in the STN in the case of parkinsonism (Brown et al., 2001). STN DBS also increases D1 receptor levels in almost all of the striatal areas (Carcenac et al., 2015), providing a neurobiological basis for the positive effect of DBS on PD patients. However, less is known about the efficacy on drug addiction. It has previously been shown that both lesion and DBS of the STN decrease the motivation for cocaine (Baunez et al., 2005; Rouaud et al., 2010). However, STN lesion increased the motivation for alcohol in high-drinker rats while decreasing it for low-drinker rats (Lardeux and Baunez, 2008), indicating that STN manipulation consequences might not be identical for all drugs of abuse. Thus, it is critical to test the effects of STN DBS on other drugs of abuse.

Our objective was to test the hypothesis that STN DBS decreases escalation and re-escalation of self-administration after abstinence. To this end we used two animal models of heroin intake. First, we examined the effect of STN DBS on heroin self-administration in rats with short access (ShA-3h), a model associated with modest escalation of heroin intake (Chen et al., 2006; Vendruscolo et al., 2011). Then, we examined the effect of STN DBS on the motivation for heroin using a progressive ratio schedule of reinforcement. Finally, we examined the effect of STN DBS on heroin self-administration in rats with long access (LgA-12h), a model associated with higher escalation of heroin intake, and emergence of additional physical and motivational markers of dependence including a pronounced re-escalation of heroin intake after abstinence (Chen et al., 2006; Vendruscolo et al., 2011; Schlosburg et al., 2013).

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Adult male Wistar rats (n=32; n=5-7/group) Charles River, Raleigh, NC, USA), weighing 225-275 g at the beginning of the experiments, were housed in groups of 2-3 per cage in a temperature-controlled (22°C) vivarium on a 12 h/12 h light/dark cycle (lights on at 6:00 PM) with *ad libitum* access to food and water. The animals were allowed to acclimate to the animal facilities for at least 7 days before surgery. All of the procedures adhered to the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of The Scripps Research Institute.

Drugs

Heroin (0.06 mg/kg/infusion) was obtained from the United States National Institute on Drug Abuse and dissolved in 0.9% saline.

Surgery

The rats were anesthetized with isoflurane (1.5-2.5%) and prepared with chronic intravenous silastic catheters (Dow Corning, Midland, MI, USA) into the right jugular vein (Vendruscolo et al., 2011). The catheter was secured to the vein with suture thread and passed subcutaneously to exit dorsally on the

animal's back. After surgery, the catheters were flushed daily with 0.2 mL of a sterile antibiotic solution that contained heparinized saline (30 USP units/ml) and the antibiotic cefazolin. The rats were allowed to recover for 7 days before behavioral testing. As described previously (Rouaud et al., 2010), electrodes made of two Teflon-insulated platinum wires were implanted bilaterally in the STN. The electrodes were implanted at the following coordinates (Paxinos and Watson, 1986) from bregma: AP: -3.7 mm, L: ± 2.4 mm, DV: -8.3 mm (from skull), incisor bar set at -3.3 mm.

Self-administration chambers

Self-administration sessions were conducted in standard operant chambers (Med Associates, St. Albans, VT, USA). The chambers (30.5 cm \times 24.1 cm \times 29.2 cm) were located in a dimly lit room and individually enclosed in wooden cubicles fitted with a ventilation fan that also screened external noise. Each operant chamber had two opaque panels as the right and left walls and two clear Plexiglas panels at the front and back walls. The floor consisted of 6 mm diameter steel bars spaced 15 mm apart. Two retractable levers (2 cm \times 4 cm \times 0.3 cm) were mounted 7 cm above the grid floor on the right operant panel. A white light diode was mounted 8.5 cm above each lever. A 1.1 W miniature light bulb synchronized to the vivarium's light/dark cycle illuminated the chamber. A spring-covered Tygon tube connected the animal's catheter through a fluid swivel to a syringe (50 mL) that contained heroin. The syringe was placed inside a syringe pump (Razel) that was placed outside and above the chamber. A computer controlled the delivery of fluids and presentation of visual stimuli and recorded the behavioural data.

Deep Brain Stimulation

Based on previous studies, the stimulation was set with frequency at 130 Hz and 60 μ s pulse width (Benazzouz et al., 1995; Darbaky et al., 2003). The intensity was set for each individual rat on the first day of behavioural testing, just below the threshold of induction of hyperkinetic movements of the contralateral paw (50-130 μ A). STN DBS was turned ON just prior the start of each behavioural session and was applied throughout the self-administration session.

Self-administration procedures

Prior to each self-administration session the catheters were flushed with 0.2 mL of a sterile antibiotic solution that contained heparinized saline (30 USP units/mL) and the antibiotic cefazolin (160 mg/mL). Both the training and escalation phases followed an FR1 schedule of reinforcement in which every lever press was reinforced with an intravenous injection of the drug (heroin (0.1mL) at [60 μ g/Kg/injection]). Each infusion was followed by a 5-sec timeout period during which lever presses did not result in an infusion. Animals were allowed to self-administer in 3 or 12 h sessions 5 days/week. During the total duration of the sessions, animals were given *ad libitum* access to food and water. Following each session animals returned to their home cages.

Experiment 1: Animals were trained to self-administer heroin until stable responding occurred. Following 3 days of stable responding, animals were allowed to self-administer heroin in daily 3 hours

sessions while stimulators were ON in the DBS group or OFF in the control group.

Experiment 2: A separate group of animals were trained to self-administer heroin in daily 12 hours sessions during their awake cycle, showing escalation of their heroin intake. After first escalation, animals had no access to drug for two weeks. Following these 2 weeks of abstinent period animals were then allowed to self-administer heroin in 12 hours sessions of the re-escalation protocol. Animals were here separated into 2 groups, the group that received stimulation and the group that did not. During the re-escalation, the reversibility of the STN DBS has been tested. Indeed, for a potential human use, it is also important to know if the DBS will be as effective if it is decided to stop it for a couple of days while the addict still trying to stay abstinent.

Experiment 3: Following the last day of self-administration in the 3 h and 12 h access sessions, animals were tested for breakpoints in a progressive ratio (PR) test. The rats were given a day off after their final escalation session on FR1 and were then tested in a 6-h PR session as previously reported (Barbier et al., 2013). Each successive infusion required greater lever-pressing requirements, with the following PR schedule by first step 1 by 1 and then by step 10 by 10 after ratio reached 50 (i.e. 1, 1, 2, 2, 3, 3, ..., 50, 60, 70, 80, 90, 100). In this test, the response requirement for the next reinforcer increased progressively and the breakpoint for which animals stop to accept to work for a same dose of drug was measured as an index of motivation.

Motor and locomotor activity assessment

The motor activity has been assessed measuring first the inactive lever presses during the self-administration procedure. Indeed, during the self-administration procedure, animals had access both the inactive (leading to nothing) and the active lever (leading to heroin injection). The time-out lever presses (perseverative responses) were also measured. Indeed, after pressing the active lever, animals can not self-inject a second dose of heroin for 5 sec. Then, locomotor activity was assessed by dividing the operant chambers in four parts and measuring the time animals spent in each quadrant for 15 min. For all these measures, animals with DBS ON *vs* OFF were compared.

Statistical analyses

All of the data are expressed as means and standard errors of the mean (SEM). For escalation functions, the data were analysed using one-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA). When appropriate, *post hoc* comparisons were performed using the Turkey Multiple Comparison test. Differences in breakpoints were analysed between LgA and ShA groups for each dose using Student's *t*-test. For all of the tests, values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Histology

Cresyl violet staining has been done to evaluate if the stimulation electrodes were located within the STN.

RESULTS

Histology

Assessment of the electrodes location is still in process.

STN DBS does not affect locomotor activity

Section breaks and inactive lever presses, (Figure 1A and B) were not different between the STN DBS ON and STN DBS OFF groups, excluding a potential non-specific effect of STN DBS on locomotor activity.

STN DBS attenuates heroin consumption

Short access: ShA rats with STN DBS ON self-administered less heroin than STN DBS OFF rats in 3 hour sessions. While control animals showed significant escalation in heroin intake ($F_{8,80} = 8.684$, $p < 0.0001$), animals that received stimulation during the self-administration sessions did not (Figure 2A). Following the last day of short access, animals were tested in a progressive ratio test. ShA rats with STN DBS had not a significantly lower breakpoint than control rats (Figure 2B, $p = 0.08$), suggesting that STN DBS rats in ShA did not affect the rats' motivation to work for heroin.

STN DBS attenuates heroin relapse

Long Access: Results show that all LgA rats increased heroin intake over the course of 14 sessions [heroin intake effect: $F_{5,65} = 5.473$, $p < 0.0001$; and $F_{7,91} = 2.332$, $p = 0.01$ for future STN DBS ON and OFF rats respectively] (Figure 3A). Animals were then separated into 2 groups, the group that received STN DBS ON and STN DBS OFF. Animals that received STN DBS failed to re-escalate heroin intake for the duration of the experiment (Figure 3B). STN DBS OFF control rats escalated heroin intake over the course of the experiment ($F_{7,98} = 2.821$, $p = 0.0014$). A two-way ANOVA revealed significant differences in escalation between the two groups (group effect: $F_{1,10} = 6.767$, $p = 0.02$). Following the 2 days break from STN DBS, animals OFF DBS escalated their heroin consumption ($F_{4,56} = 4.649$, $p < 0.0001$). In the progressive ratio test, control rats showed significantly higher break points ($p = 0.0338$) when compared to STN DBS ON rats (Figure 3C), suggesting that these animals were less motivated to lever press for heroin than animals in the OFF control group.

DISCUSSION

This study shows that STN DBS reduces heroin intake measured by fixed-ratio, reduces the motivation for heroin measured by progressive ratio, and prevent re-escalation of heroin intake. These results suggest that STN DBS may represent a viable alternative therapy to heroin addiction, particularly

for treatment-resistant (intractable) heroin addiction. Our results also showed that interruption of STN DBS for 2 days was associated with increased heroin self-administration to levels similar to STN DBS OFF control rats. This result shows that the effect of STN DBS on heroin self-administration is reversible, further confirming the causal effect of STN DBS on heroin self-administration, and suggesting that chronic STN DBS may be required to observe clinically relevant effects. This hypothesis is supported by previous work done in the rats showing that switching off STN DBS reverses the beneficial (decreasing) effect of STN DBS on cocaine motivation/seeking (Rouaud et al., 2010).

The **escalation model** used in this study has been shown to produce many independent markers of opiate addiction including escalation of intake, increases in progressive ratio breakpoints, increased in somatic withdrawal, and increased intake after a period of abstinence (re-escalation) (Koob et Le Moal, 2001). In the models used here, animals had a weak first escalation. One explanation to explain this weak escalation could be the high heroin doses used (60µg/Kg/injection). Indeed, since it has been reported that the number of the drug injections is inversely correlated to the dose (Caine et al., 1993), the high heroin dose used here could explain why animals slowly increased their heroin self-administration. However, the fact that in the re-escalation model control animals showed a stronger increase, suggests that first escalation has actually potentiated the effect of heroin on the animals heroin intake.

Since the STN is involved in movement control and its lesion induces ballism (Whittier, 1947), the DBS intensity has been set just below the intensity threshold inducing contralateral dyskinetic movements (Baunez et al., 2007), in order to avoid these abnormal movements. However, in the escalation model in which animals have to press a lever to self-inject a drug, it was important to control if the changes in drug lever presses are due to a specific effect of the DBS on the heroin intake and not only due to a decrease of the general animals' movements. It has been found that STN DBS did not reduce both locomotor activity and inactive lever presses, showing no influence of the STN DBS on the locomotor activity, as reported in previous study (Pelloux et al., in preparation).

An important point in this study is the reversibility of the STN DBS. Indeed, it is important to know for human application if it is possible to reverse the DBS effect after long periods, or in case of side effects or absence of effect, in order not to aggravate the addiction of the addict patient. During the re-escalation phase, it has been shown that following switching OFF DBS, animals re-escalated their heroin consumption. These results are in line with previous studies reporting the reversible effect of the STN DBS on rats' motivation to work for cocaine (Rouaud et al., 2010), suggesting that STN DBS could be used in human at lower risk than a definitive lesion. However, the question remains regarding the effects of the STN DBS if it was applied chronically. Indeed, in human parkinsonian patients, the STN DBS is chronically ON. An interesting point will be to test if the chronically STN DBS, in rats, could have the same effects on drug consumption and could also be reversible.

Another important point in this study is that the STN DBS reduced heroin consumption effect in the ShA has been replicated in the LgA model. Indeed, if the ShA may not be relevant to drug addiction since ShA leads animals to have a stable pattern of drug self-administration (Caine et al., 1993), it was an important first step testing that STN DBS could reduce heroin consumption. The LgA and re-escalation model are the important models of this study reproducing several key symptoms of heroin addiction (Ahmed et al., 2000a; Barbier et al., 2013; Vendruscolo et al., 2011) and providing very good face validity for relapse in humans. Thanks to this model, it has been found that after the first exposure to heroin and 2 weeks of heroin abstinence, control animals escalated their heroin intake, while STN DBS animals did not, suggesting that STN DBS could have potential therapeutic effect on heroin relapse in human.

Since addiction is believed to result from either increased preoccupation/anticipation toward drug or drug-withdrawal effects (Robinson and Berridge, 1993; Koob and Le Moal, 2001), STN DBS can play on these main processes, either reducing the reinforcing properties of heroin, or reducing the negative reinforcing effect of the withdrawal. In this study, the STN DBS decreased the breakpoint for DBS animals after LgA, suggesting that STN DBS decreases animals' motivation for heroin after LgA only. Previous work is in line with this result, showing that STN DBS decreases motivation for cocaine (Rouaud et al., 2010). This suggests that STN DBS might affect the incentive properties of the drug that motivate cocaine seeking assessed in a progressive ratio schedule of reinforcement. This hypothesis was also supported by the decreased preference of STN DBS rats for an environment paired with cocaine in a place preference paradigm (Rouaud et al., 2010). In our study, the effect of STN DBS under continuous reinforcement (FR1) in ShA, before LgA, suggests that STN manipulation affects the direct pharmacological effect of the heroin, without affecting heroin seeking. It has also been shown that STN lesions shifted the animals' preference from the more pleasant, non-caloric reward (saccharin), to the caloric less-pleasant reward (glucose) (Pelloux et al., 2014), suggesting that STN DBS reduces the affective properties of rewards. Thus, since STN DBS mimics STN lesion (Rouaud et al., 2010; Baunez et al., 2005), the reduced heroin intake in ShA could also come from an animals' blunting of affect for heroin hedonic properties. After LgA, since the STN DBS reduced heroin consumption and heroin seeking, it could affect both the incentive properties of heroin and the direct pharmacological effect of heroin. However, it has been hypothesized that during ShA condition, drug intake is mainly driven by the positive reinforcing properties of heroin, whereas during LgA, negative reinforcement mechanisms predominate, in which brain stress systems are recruited and the drug is taken to alleviate negative affective states associated with drug withdrawal (for review, Koob et al., 2014). Following this hypothesis, the effect of STN DBS could also come from a decrease in withdrawal effect. Again, since STN lesion seems to blunt the emotional affect (Pelloux et al., 2014), it could be possible that STN DBS could reduce the negative reinforcement effect of withdrawal. Further work needs to be done to assess if the STN DBS could modify specifically the withdrawal effects.

The neurobiological mechanisms underlying the effects of STN DBS on heroin self-administration is currently unknown. One theory proposes that modification of the activity of mesencephalic dopaminergic (DA) neurons underlies the effect of STN DBS on cocaine self-administration (Rouaud et al., 2010). Since heroin self-administration also produces neuroadaptations in the mesolimbic DA system (Self et al., 1996; Wang et al., 2012) and since the medial part of the STN in the rat partially, but directly, projects on the DA releasing area (VTA) (Groenewegen and Berendse, 1990), it is possible that STN DBS, which inactivates the STN neurons, produces inactivation of VTA dopamine neurons, to decrease DA release in the nucleus accumbens and decreasing the reinforcing properties of heroin in the nucleus accumbens. Microdialysis have however shown increased level of DA in the striatum after STN DBS (Winter et al., 2008a), while in contrast, STN DBS reduces cocaine-induced c-Fos expression in the nucleus accumbens (Hachem-Delaunay et al., 2015). Follow up studies investigating the level of activation of the VTA dopamine neurons in STN DBS and sham rats using brain-mapping techniques (based on immediate early genes expression) and electrophysiological recordings of VTA dopamine neurons are thus required to elucidate the interaction with the DA system.

STN-DBS could also stimulate fibers rather than cell bodies (Li et al., 2012) including afferent fibers coming from the motor cortex to the STN through antidromic stimulation (Dejean et al., 2009; Li et al., 2012). Since converging evidence shows that dysfunction of the prefrontal and insular cortices may result in loss of control over actions and emotions in drug addicts (George and Koob, 2010), and since the STN is connected to prefrontal cortex (Haynes and Haber, 2013), STN DBS may affect heroin self-administration through antidromic modulation of these cortical structures involved in drug intake and drug withdrawal.

At the cellular and molecular level, it has been shown that withdrawal from drug addiction decreases the level of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens (NAc), as measured by *in vivo* microdialysis, increases the sensitivity of opioid receptor transduction mechanisms in the NAc, decreases GABAergic and increases *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic transmission in the NAc (Koob and Le Moal, 2001). Future studies are required to test if STN DBS affects these neuroadaptations. STN DBS at frequencies similar to the one used in the current study induced expression of immediate early genes (c-Fos, c-Jun, and Krox-24) at the site of stimulation and in projection areas such as the primary and secondary motor cortex, primary somatosensory, insular cortex, lateral and medial globus pallidus, supragenulate thalamic nucleus, or substantia nigra (Schulte et al., 2006), while a recent study only showed changes in the globus pallidus and the basolateral amygdala (Hachem-Delaunay et al., 2015). Moreover, STN DBS may also increase neurotrophic factors (BDNF) in the cortex (Spieles-Engemann et al., 2011), suggesting that STN DBS may affect neuroplasticity in the prefrontal cortex and other brain regions.

Our study showed that STN DBS could decrease the motivation for heroin and prevent re-escalation of heroin self-administration after abstinence suggesting that STN DBS may have beneficial

effect on relapse in humans with heroin addiction. The fact that similar effects have been observed with cocaine motivation, suggests that STN DBS may be beneficial to treat addiction to a wide range of drugs of abuse. It is now critical to further investigate the neurobiological mechanisms underlying the effect of STN DBS on heroin self-administration and to test the effect of STN DBS on heroin intake in non-human primates and in humans with intractable heroin addiction.

REFERENCES

- Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommée E, Lang AE, Agid Y, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 21(11):1941-6.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M. and Amalric, M. (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.* 4:484-489.
- Berridge KC, Robinson TE (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 28:309–369.
- P. Brown, A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, P. Tonali, V. Di Lazzaro (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease *J. Neurosci.* 21: 1033–1038.
- Carcenac C, Favier M, Vachez Y, Lacombe E, Carnicella S, Savasta M, Boulet S. (2015). Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Mov Disord.* [Epub ahead of print]
- Dejean C, Hyland B, Arbuthnott G. (2009). Cortical effects of subthalamic stimulation correlate with behavioral recovery from dopamine antagonist induced akinesia. *Cereb Cortex.* 19(5):1055-63.
- Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, Azulay JP. (2013) Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84(8):868-74.
- Figee M, de Koning P, Klaassen S, Vulink N, Mantione M, van den Munckhof P, Schuurman R, van Wingen G, van Amelsvoort T, Booij J, Denys D. (2014). Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 75(8):647-52.
- He Z, Jiang Y, Xu H, Jiang H, Jia W, Sun P, Xie J. (2014) High frequency stimulation of subthalamic nucleus results in behavioral recovery by increasing striatal dopamine release in 6-hydroxydopamine lesioned rat. *Behav Brain Res.* 263:108-14.
- Knobel D, Aybek S, Pollo C, Vingerhoets FJ, Berney A (2008) Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn Behav Neurol* 21:187–189
- Koob GF, Le Moal M (1997) Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278:52–58.
- Lardeux, S. and Baunez, C. (2008) Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology.* 33(3):634-642.
- Lee KH, Blaha CD, Harris BT, Cooper S, Hitti FL, Leiter JC, Roberts DW, Kim U. (2006) Dopamine

efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 23(4):1005-14.

Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U. (2004) Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg.* 101(3):511-7.

Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardes S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 135:1463–1477

Li Q, Ke Y, Chan DC, Qian ZM, Yung KK, Ko H, Arbuthnott GW, Yung WH. (2012) Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron.* 76(5):1030-41.

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. (2002) Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet.* 360(9342):1302-4.

Maltête D, Jodoin N, Karachi C, Houeto JL, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Welter ML. (2007). Subthalamic stimulation and neuronal activity in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 97(6):4017-22.

Meissner W, Harnack D, Reese R, Paul G, Reum T, Ansorge M, Kusserow H, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A. (2003) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J Neurochem.* 85(3):601-9.

Pazo JH, Höcht C, Barceló AC, Fillipini B, Lomastro MJ. (2010) Effect of electrical and chemical stimulation of the subthalamic nucleus on the release of striatal dopamine. *Synapse.* 64(12):905-15.

Pelloux Y, Baunez C. (2013) Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored. *Curr Opin Neurobiol.* 23(4):713-20.

Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M. and Baunez, C. (2010) Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107(3):1196-1200.

Shehab S, D'souza C, Ljubisavljevic M, Redgrave P. (2014) High-frequency electrical stimulation of the subthalamic nucleus excites target structures in a model using c-fos immunohistochemistry. *Neuroscience.* 270:212-25.

Schulte T, Brecht S, Herdegen T, Illert M, Mehdorn HM, Hamel W. (2006). Induction of immediate early gene expression by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *Neuroscience.* 138(4):1377-85.

Shimo Y, Wichmann T. (2009) Neuronal activity in the subthalamic nucleus modulates the release of dopamine in the monkey striatum. *Eur J Neurosci.* 29(1):104-13.

Shon YM, Lee KH, Goerss SJ, Kim IY, Kimble C, Van Gompel JJ, Bennet K, Blaha CD, Chang SY. (2010) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus evokes striatal dopamine release in a large animal model of human DBS neurosurgery. *Neurosci Lett.* 475(3):136-40.

Smith ID, Grace AA (1992) Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse* 12:287–303.

Spieles-Engemann AL, Steece-Collier K, Behbehani MM, Collier TJ, Wohlgenant SL, Kemp CJ, Cole-Strauss A, Levine ND, Gombash SE, Thompson VB, Lipton JW, Sortwell CE. (2011) Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *J Parkinsons Dis.* 1(1):123-36.

Winter C, Lemke C, Sohr R, Meissner W, Harnack D, Juckel G, Morgenstern R, Kupsch A. (2008a). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates neurotransmission in limbic brain regions of the rat. *Exp Brain Res.* 185(3): 497-507.

Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. (2005) Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 20(8):1052-5.

LEGENDS

Figure 1: Motor activity before and after STN DBS. A: Locomotor activity: number of operant boxes section crossed for 15 min, at the end of the experiment, with OFF stimulation (white histogram), and ON stimulation (gray histogram) and the difference between each group (black histogram). DBS, deep brain stimulation. **B:** Inactive lever presses: Number of inactive lever presses during re-escalation, for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (white circles) and control animals (black circles). DBS, deep brain stimulation.

Figure 2: Heroin self-administration. A: Short access: Number of heroin injections in 3 hours sessions for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (ON stimulation, white circles) and control animals (black circles). DBS, deep brain stimulation. *: significant group effect ($p < 0.05$). **B:** Progressive ratio: Breakpoint reached after 3 hours session, for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (gray histogram) and control animals (black histogram). DBS, deep brain stimulation.

Figure 3: Heroin self-administration for and after long access. A: First escalation: Number of heroin injections in 10 hours sessions, for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (OFF stimulation, white circles) and control animals (black circles). DBS, deep brain stimulation. #: significant effect compared to the baseline (3 first days) ($p < 0.05$). **B:** Re-escalation: Number of heroin injections in 10 hours sessions, for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (ON stimulation, white circles) and control animals (black circles). DBS, deep brain stimulation. *: significant group effect ($p < 0.05$). **C:** Progressive ratio: Breakpoint reached after 6 hours session, for animals with high frequency stimulation (HFS) in the subthalamic nucleus (gray histogram) and control animals (black histogram). DBS, deep brain stimulation. *: significant effect compared to the control group ($p < 0.05$).

FIGURES

Figure 1:

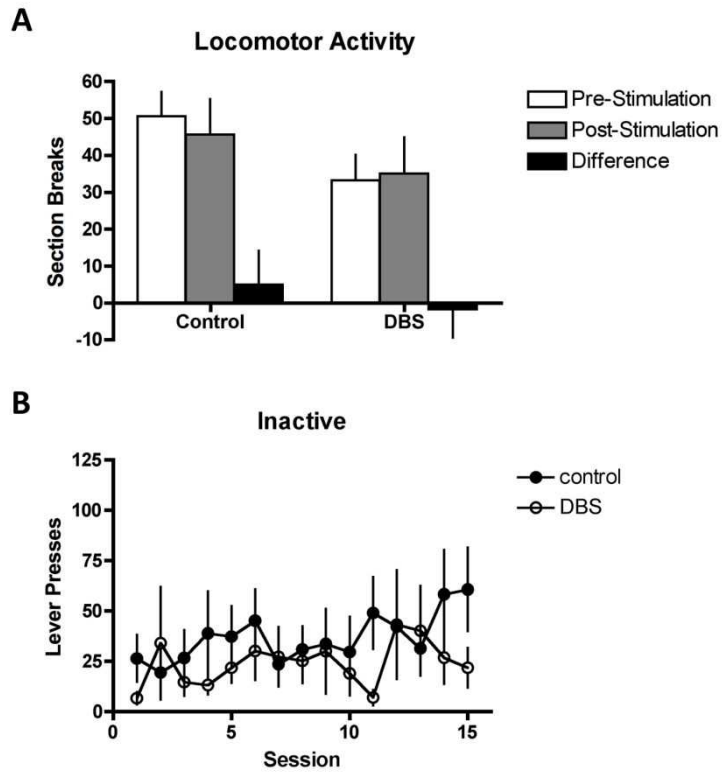


Figure 2:

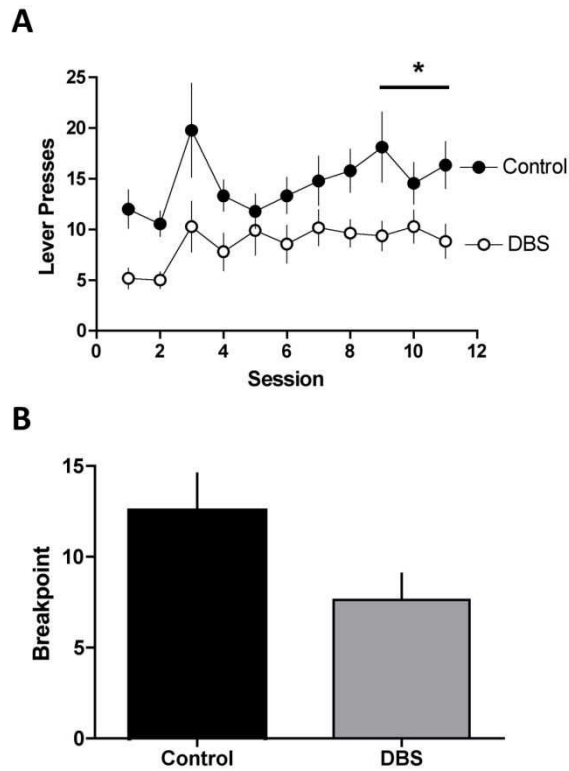
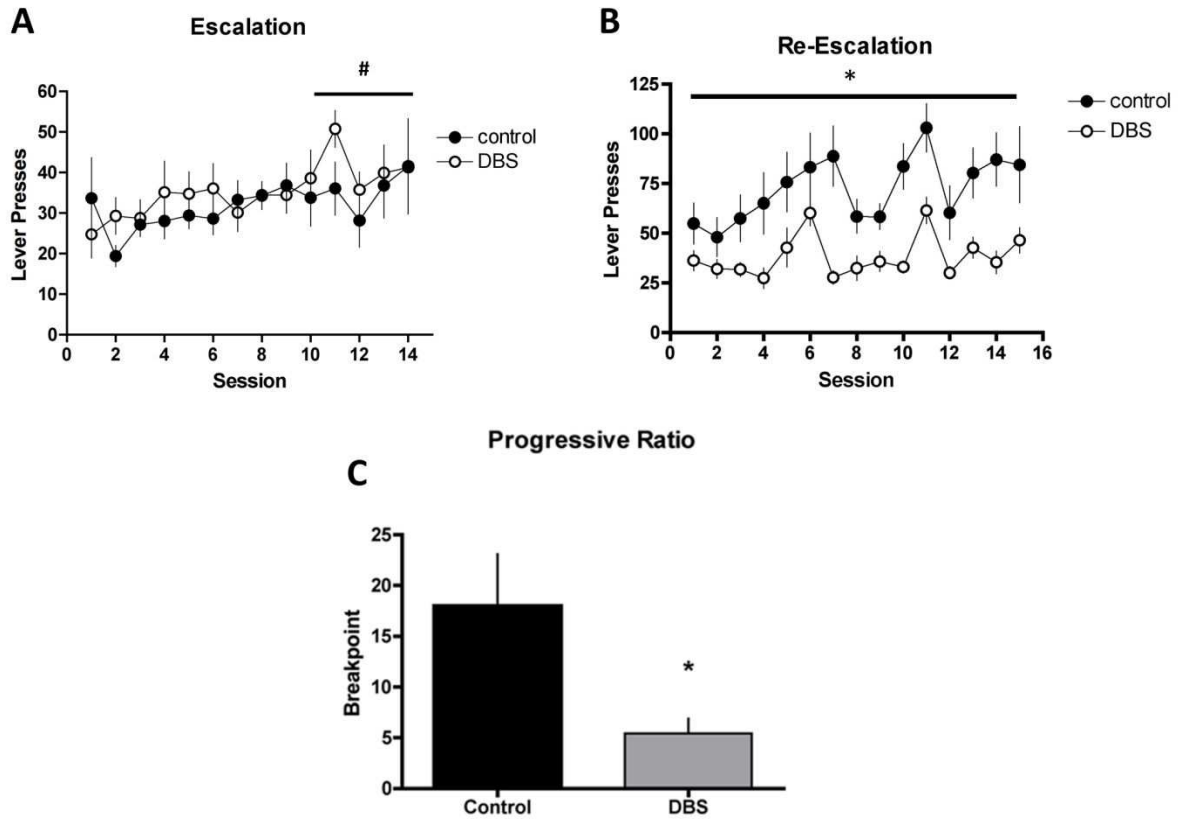


Figure 3:



III. CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE AU SEIN DU NOYAU SUBTHALAMIQUE

- RÉSUMÉ -

OBJECTIFS

Nos résultats précédents ont montré que la lésion du NST réduisait la prise de risque et la compulsivité et que sa SHF diminuait la prise d'héroïne. Ces résultats suggèrent que le traitement de la dépendance aux drogues est possible par SHF du NST. S'il semble que la lésion et/ou SHF du NST permettent de réduire la motivation pour la cocaïne et l'héroïne, la route est encore longue avant d'arriver à l'application de cette technique chez l'homme, car la compréhension du fonctionnement du NST au sein des GB reste un challenge de taille. En effet, la SHF chez les patients parkinsoniens conduit encore trop souvent à des effets secondaires dont on ne comprend pas l'origine et qu'on ne retrouve pas à chaque fois. C'est pourquoi il est important de mieux comprendre comment le NST code les informations liées aux récompenses. De récents travaux ont montré que le NST codait des récompenses à valence positive (sucre, cocaïne) (Lardeux et coll. 2009 ; 2013). Cependant, d'autres études sont à envisager pour mieux comprendre la façon dont le NST code différents stimuli. C'est la raison pour laquelle nous avons enregistré l'activité du NST lors de la présentation de stimuli aversifs telle que la quinine, une substance amère et étudié la façon dont les neurones du NST s'adaptaient à ce changement.

Des études passées ont également montré que le NST avait un rôle dans le contrôle de l'inhibition et qu'il était capable de coder les erreurs d'exécution, mais qu'également le NST modulait son activité lorsque la récompense attendue était remplacée par une récompense inattendue. Puisque le NST reçoit des afférences DA de l'ATV dont les neurones DA sont connus pour coder l'erreur de prédiction de la récompense (RPE), le NST pourrait également coder certaines des propriétés des RPE. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié l'activité du NST dans une tâche d'omission, lorsque la récompense attendue (sucrose 4% et 32%) était omise.

MÉTHODE

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Programmation

L'ensemble des sessions étaient contrôlées par une interface MedPC et un ordinateur, les programmes pilotant la tâche comportementale (expérience 4) ont été écrits (via le logiciel MedPC-IV de

MedAssociates®) par M. R. Pernaud qui m'a ensuite passé le relais pour l'ensemble des autres tâches comportementales traitées dans cette thèse (expériences 1, 2 et 5), sauf celle utilisée à San Diego déjà programmée. En plus du contrôle des sessions, l'interface permettait également d'envoyer des signaux TTL (Transistor-Transistor Logic) correspondant aux événements comportementaux vers le système d'enregistrement de l'activité électrophysiologique (Neuralynx et Datawave).

Conditionnement

Dans la première phase de conditionnement, les rats appuyaient sur le levier ce qui déclenchait un signal sonore pendant 50 ms et l'activation de la pompe pendant 4 s, délivrant 0,1 mL d'une solution de sucrose à 10%. Lorsque l'animal relâchait le levier celui-ci se rétractait. Après l'entrée du museau du rat dans la mangeoire, une période de 5 s s'écoulait avant le début de l'essai suivant, indiqué par la sortie du levier. La session s'arrêtait lorsque l'animal avait obtenu 100 récompenses ou au bout de 30 min. Lorsque les rats avaient obtenu 100 récompenses lors de 3 sessions consécutives, la latence entre l'appui sur le levier et le signal sonore indiquant que le rat pouvait relâcher le levier, était augmentée passant à 200 ms, puis à 400 ms. Si l'animal relâchait le levier avant le signal sonore (ex : anticipation) il subissait une punition consistant en la rétraction du levier avec extinction de la lumière générale pendant 2 s. La deuxième phase consistait en deux sessions quotidiennes qui s'arrêtaient lorsque l'animal avait obtenu 100 récompenses ou après 30 min. Dans cette phase, on a introduit les stimuli lumineux s'allumant pendant 100 ms et prédisant la récompense. Dans une session, seul le stimulus lumineux situé à gauche du levier était présenté et associé avec l'obtention de sucrose 32% et dans l'autre session, seul le stimulus lumineux situé à droite du levier était présenté et associé avec l'obtention de sucrose 4%. La moitié des rats étaient conditionnés avec cette règle, tandis que l'autre moitié des rats travaillait avec l'association inverse. Un jour les animaux travaillaient avec le sucrose 32% le matin et le sucrose 4% l'après-midi, le lendemain c'était l'inverse. Cette alternance a eu lieu tout au long de cette phase. Pendant cette phase, le temps d'appui total sur le levier était progressivement augmenté jusqu'à ce qu'il dure 1 s (Tableau 2), 400 ms entre le début de l'appui et l'illumination du stimulus et 500 ms entre l'extinction du stimulus et le stimulus auditif indiquant à l'animal qu'il pouvait relâcher le levier ([Figure 23](#)).

	Temps d'appui (ms)			
	Avant	Stimulus lumineux	Après	Total
Etape 1	300	100	0	400
Etape 2	400	100	0	500
Etape 3	400	100	50	550
Etape 4	400	100	100	600
Etape 5	400	100	150	650
Etape 6	400	100	200	700
Etape 7	400	100	300	800
Etape 8	400	100	400	900
(Programme final)	400	100	500	1000

Tableau 2 : Protocole d'augmentation du temps d'appui sur le levier expérience 4 durant le conditionnement des animaux.

Dans la phase finale, la session s'arrêtait lorsque l'animal avait obtenu 120 récompenses ou que 30 min s'était écoulées. Dans cette phase, les essais récompensés par du sucrose 32% et du sucrose 4%, s'alternaient de façon aléatoire. L'animal pouvait donc obtenir 60 récompenses de chaque type. Les paramètres enregistrés étaient le nombre de récompenses obtenues de chaque type, les anticipations réalisées avant le stimulus lumineux, les anticipations réalisées après le stimulus lumineux, la durée de la session, le temps de réaction (temps mis par l'animal à relâcher le levier après le signal sonore), le temps de mouvement (temps mis par l'animal à rejoindre la mangeoire après le relâchement du levier) et la latence entre la sortie du levier et l'appui. Tous les paramètres pouvant être influencés par la récompense prédite ont été analysés séparément pour chaque récompense.

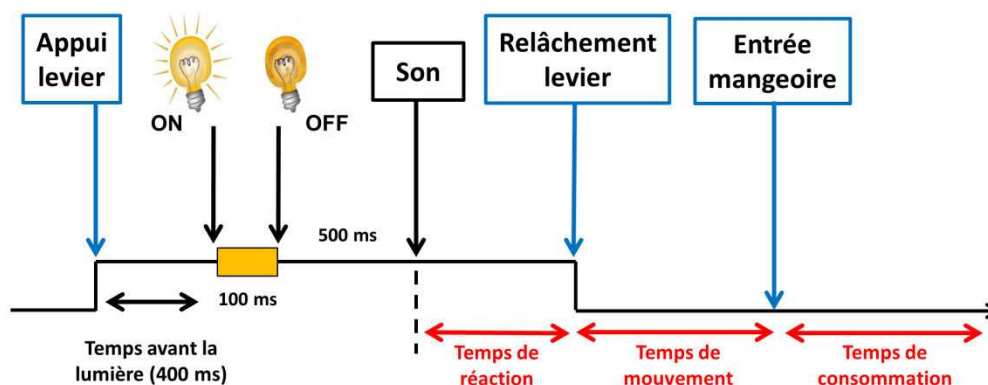


Figure 23 : Déroulé temporel et évènementiel de la tâche comportementale finale.

Fabrications du micro-descendeur

Afin d'enregistrer un nombre plus grand de neurone et de minimiser la probabilité d'enregistrer plusieurs fois un même neurone, j'ai mis au point un système de micro-descendeur. En effet, des contraintes mécaniques et de place (boîte opérante oblige) ne nous permettait pas d'utiliser les descendeurs classiquement utilisés. Ce micro-descendeur développé par mes soins avaient une hauteur de 15 mm pour une largeur de 10 mm (Figure 24) et permettait un l'enregistrement bilatéral. Sa faible taille permettait ainsi de minimiser les risques d'accrochage avec les angles présents dans nos boîtes opérantes, notamment au niveau de la mangeoire.

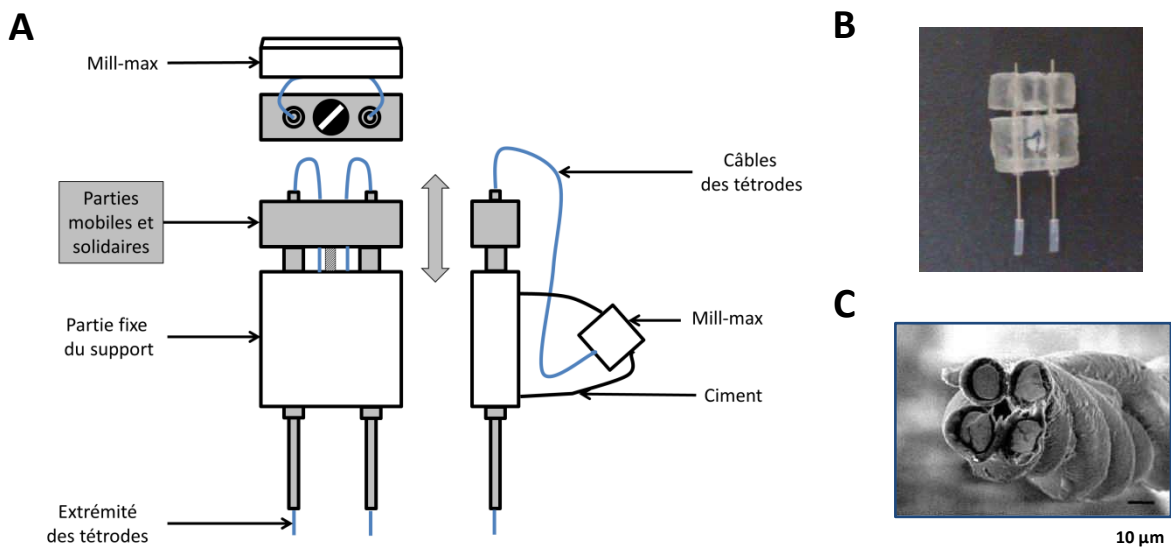


Figure 24 : schéma des électrodes d'enregistrement dans leur support mobile. A : schéma de l'ensemble « électrodes + support mobile ». **B :** photo du support mobile seul. **C :** gros plan au microscope électronique sur l'extrémité d'une tétrode. Barre d'échelle noire = 10 micromètres.

Chaque animal a été implanté avec 4 tétrodes (Figures 24 et 25) soit 16 électrodes. Chaque tétrode a été faite en torsadant 4 fils de nickel-chrome de 25 μm de diamètre. Une fois les quatre fils torsadés, une de leurs extrémités a été prise en « sandwich » entre un pin mâle et un pin femelle de mill-max (Supershield®) (Du Hoffmann et coll. 2011). Ils ont été ensuite insérés dans le plastique d'un mill-max et les quatre tétrodes ont été insérées dans une canule en inox de 0,5 mm de diamètre et de 28 mm de long qui a servi de référence. L'ensemble a ensuite été fixé sur un support mobile que nous avons développé au laboratoire (Figure 24A). Au moment de la chirurgie, les électrodes étaient coupées de façon à ne dépasser de la canule que d'1 mm environ.

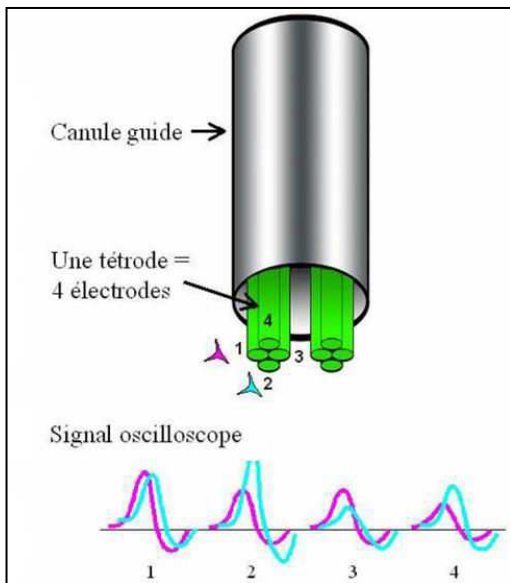


Figure 25 : Comparaison tétrodes / électrodes simple brin. Les tétrodes étaient constituées de 4 électrodes torsadées. Une tétrode est un regroupement de 4 électrodes torsadées entres-elles, qui a pour but d'isoler les trains de potentiel d'action émis par plusieurs neurones simultanément à un niveau très local (ici 2 neurones sont représentés en rose et bleu ainsi que leurs signaux respectifs). Puisque l'amplitude des signaux extracellulaires émis par un neurone en activité, décroît avec la distance, la séparation des signaux est basée sur la différence d'amplitude entre les potentiels d'action qui apparaissent simultanément sur les 4 électrodes de la tétrode. Alors qu'il est relativement aisé de séparer les signaux arrivant sur une tétrode, il est plus difficile de discriminer les signaux appartenant à deux neurones distincts dans le cas d'une équidistance de ces neurones avec une électrode simple brin.

Enregistrement

Le dispositif d'enregistrement comprenait une pièce de tête emboîtée sur le connecteur de tête de l'animal (Figure 26). Chaque pièce portait des préamplificateurs fabriqués au laboratoire amplifiant le signal de chaque électrode et un câble conduisant les signaux pré-amplifiés à un commutateur tournant (Crist Instrument). Le commutateur était connecté à un tableau de commande à partir duquel la sélection de la source du signal voulu pouvait être effectuée (Datawave). A partir du tableau de commande, les signaux étaient filtrés et amplifiés par des amplificateurs différentiels de type AM (gain = 10 000 ; bande passante = 300 à 3000 Hz), puis envoyés à une carte d'acquisition. Ce tableau de commande recevait également les informations relatives aux événements comportementaux envoyées par l'interface MedPC. Tous les signaux électrophysiologiques dépassant le seuil fixé par l'expérimentateur ($\pm 1,5 \times$ bruit moyen) étaient enregistrés et numérisés sur 32 points couvrant une période de 1 ms (fréquence d'échantillonnage 32 kHz). Sur une même tétrode il était possible d'enregistrer les potentiels d'action (PA) provenant de différentes cellules. Le système d'acquisition SciWorks (Datawave) permettait de discriminer, après l'acquisition des données, la provenance de chaque PA à partir de sa forme. La technique de discrimination était basée sur le principe que les PA émis par une même cellule partagent des caractéristiques similaires quant à la forme de ces potentiels d'action. Chaque PA était défini, au minimum, par huit paramètres de forme, tels que l'amplitude maximale, l'amplitude de pic à pic, la largeur de pic à pic, etc. Ainsi, chaque PA pouvait, dans un espace à deux dimensions, être représenté par un point dont les coordonnées étaient les valeurs de ces paramètres pris deux à deux. Pour une session d'enregistrement, le système donnait donc la représentation, sous forme de nuages de points, de l'ensemble des PA, selon toutes les combinaisons possibles de deux paramètres. Les valeurs-seuils à partir desquelles les PA étaient considérés comme appartenant à une même cellule étaient ensuite déterminées.

Ceci était réalisé pour tous les couples de paramètres disponibles. Enfin, il était possible de visualiser l'ensemble des PA appartenant à différents groupes identifiés afin de vérifier la qualité de la discrimination.

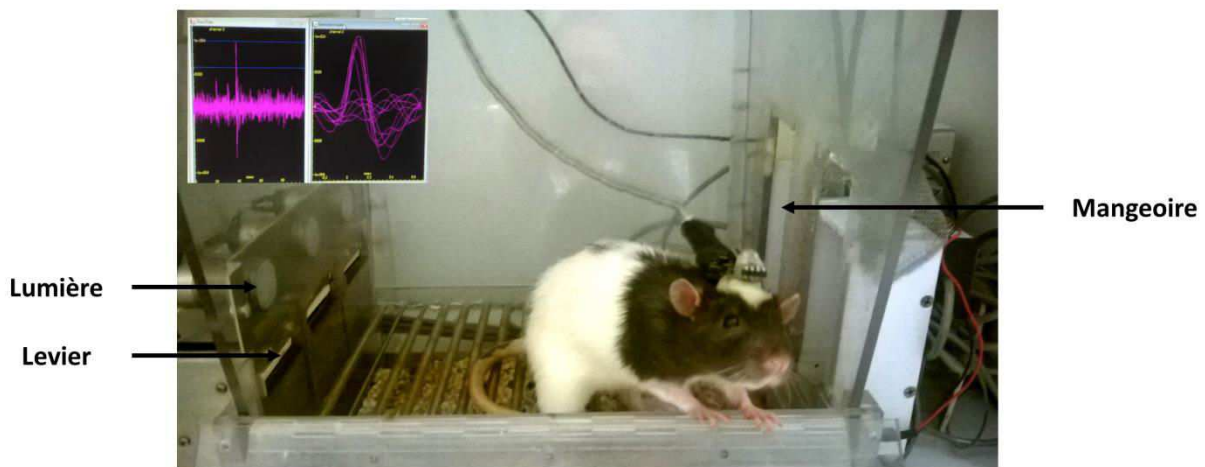


Figure 26 : Photo d'un rat connecté dans le dispositif d'enregistrement. En haut à gauche, exemple d'enregistrement de potentiels d'actions lorsque l'animal effectue la tâche.

RÉSULTATS PRINCIPAUX

Les principaux résultats de l'article peuvent être résumés ainsi :

- Nous trouvons des neurones du NST qui répondent à tous les événements de la tâche et la majorité des neurones répondent à au moins deux événements suggérant une convergence des informations au niveau d'un même neurone du NST.
- Nous trouvons principalement des neurones spécialisés pour une récompense particulière. Ainsi, deux tiers des neurones répondent soit spécifiquement au sucrose 32%, soit au sucrose 4%, soit à la quinine pendant la phase d'anticipation et à l'obtention de la récompense.
- Quand nous remplaçons le sucrose 4% par de la quinine, les neurones du NST montraient une adaptabilité dans leurs réponses et leurs spécialisations. Cette adaptation semble se faire à la manière d'une réorganisation totale (« reset ») de la sélectivité des neurones du NST.
- Les neurones du NST répondent de manière différente pour une même récompense en fonction de la combinaison de récompense présentée (sucrose 32% vs sucrose 4% ou quinine vs sucrose 32%) ou contexte.
- Certains neurones du NST répondent exclusivement lors des essais incorrects (neurones « Oups »). De plus, ces neurones répondent spécifiquement lors des erreurs pour une récompense donnée et pas pour l'autre. D'autres neurones répondent exclusivement pour des essais corrects et également de manière spécifique pour chaque récompense.
- Enfin, les neurones du NST s'adaptent lors de l'omission d'une récompense attendue. Cette propriété d'adaptation avec celle liée au changement du contexte suggère que le NST puisse avoir un rôle dans le codage des erreurs de prédiction de la récompense.

The good and bad differentially encoded within the subthalamic nucleus in rats

Emmanuel Breysse¹, Yann Pelloux, Christelle Baunez

¹CNRS & Aix Marseille Université, INT UMR7289, 13385 Marseille, France

Abstract

The subthalamic nucleus (STN) has only been recently added into the reward circuit. It has been shown to encode information regarding positive rewards (4%, 32% sucrose and cocaine). To investigate the encoding of negative value, STN neurons were recorded in rats performing a task using discriminative stimuli predicting various rewards. STN neurons have been recorded during the replacement of a positive reinforcer (4% sucrose) by an aversive reinforcer (quinine). The results show that STN neurons encode information relative to both positive and aversive reinforcers. Subpopulations of STN neurons respond specifically to one reinforcer depending on the context (i.e. the reinforcers available). When the context is modified, the specialisation of most neurons is reset.

STN also seems to play a critical role in the encoding of execution error. Various subpopulations of neurons responding exclusively at early (i.e. “oops neurons”) or at correct lever release were identified. Within these subpopulations, there is a reward selectivity, the “oops neurons” responding mostly when the preferred reward (32% sucrose) is missed. To further investigate STN role in encoding error, the responses to reward omission were recorded. STN neurons respond to reward omission, suggesting a role in reward prediction error. These properties of STN neurons strengthen its position in the reward circuit as a key cerebral structure through which reward-related processes are mediated. It is particularly important given the fact that STN is the target of surgical treatment for Parkinson’s disease, obsessive compulsive disorders and suggested for addiction as well.

Significance statement

The STN neurons encode information relative to both positive (various concentrations of sucrose) and aversive (quinine) reinforcers. Subpopulations of STN neurons respond specifically to one specific reinforcer depending on the context (i.e. the reinforcers available). When the context is modified, the specialisation of most neurons is reset. In case of reward omission, the STN neurons show reward prediction error-type responses. These properties of STN neurons strengthen its position in the reward circuit as a key cerebral structure through which reward-related processes are mediated. It is particularly

important given the fact that STN is the target of surgical treatment for Parkinson's disease (Benabid, 2007), obsessive compulsive disorders (Mallet et al., 2008) and proposed for addiction as well (Pelloux and Baunez, 2013).

INTRODUCTION

Motivation and its neurobiological substrate have been largely studied with a principal focus on the various components of the classical reward system, the dopamine (DA) meso-cortico-limbic pathway, the nucleus accumbens, ventral pallidum and prefrontal cortex (PFC). Only in the last decade, the STN has been added into the circuit (Baunez et al, 2002). Indeed, former studies in rats have shown that STN lesions or deep brain stimulation (DBS) applied at high frequency (HFS) decreased motivation for drugs of abuse such as cocaine, while increasing incentive motivation for food (Baunez et al., 2002; Baunez et al., 2005; Rouaud et al., 2010). These studies that demonstrate reduced motivation for drugs with no reduction of motivation for natural activity, strongly suggest that the STN could be a therapeutic target for addiction (see for review Pelloux and Baunez, 2013). This proposal is in line with the fact that STN DBS reduces addiction to DA treatments in Parkinson's disease patients suffering from dopamine dysregulation syndrome (Witjas et al., 2005; Lhommée et al., 2012; Eusebio et al., 2013). Further studies, however, are necessary to better understand the role of STN in motivational processes. It has previously been shown that STN neuronal activity could be modulated by different positive reinforcers (various concentrations of sucrose or cocaine) and their associated predicting cues whatever the nature of the rewards (Lardeux et al., 2009; 2013). In order to further assess the role of STN in motivational processes, here the responses of STN neurons during the replacement of a positive reinforcer (sucrose) by an aversive reinforcer (quinine) have been studied.

In addition to its involvement in reward processing, past studies have shown that STN lesion, in the rat, increases impulsivity (Baunez et al., 1995; Baunez et Robbins, 1997; Phillips et Brown, 1999) suggesting that the STN also plays a role in the control of inhibition (for review see Eagle and Baunez, 2010). However, in order to select the action to inhibit, the brain must have a system to differentiate correct actions from incorrect ones. Recent work has shown that STN neurons could encode error of execution in rats (i.e. "oops neurons"), exhibiting a different response during correct and incorrect responses when working for positive reinforcers (Lardeux et al., 2009; 2013). Moreover, the STN has also revealed its ability to adapt its neuronal responses in case of challenges, when the reward expected was modified unexpectedly (Lardeux et al., 2009; 2013). Since STN receives afferences from dopaminergic neurons of substantia nigra/VTA, which are known to encode reward prediction error (RPE) (Schultz, 1998) (Brischoux et al., 2009; Mutasumoto and Hikosaka, 2009), it might well be possible that these afferences are responsible for the STN adaptation to new rewards. To test this hypothesis, STN neurons

were recorded here in freely moving rats performing a customized task using discriminative stimuli predicting various rewards, but the announced reward was thus omitted in some trials.

MATERIAL AND METHODS

ANIMALS

For both the electrophysiology and the taste reactivity experiments, Lister Hooded male rats (n=10 and n=8, respectively; Janvier, Le Genest St Isle, France) were used and kept in pairs in Plexiglas cages (42 x 26.5 x 18.5 cm) in the animal facility with the light on from 8:00 a.m. to 8:00 p.m.. They were handled upon arrival to habituate them to contact with the experimenter. In all training and recording sessions of the electrophysiological experiment, the rats had access to water without restriction while their food was limited (12g-15g/day per rat) to keep them motivated. Each day, rats were weighed. At the moment of the surgery the weights range was 380-420g. Once implanted, the rats were placed individually in their cages to prevent them from damaging their headcap. For the taste reactivity experiment, the rats had access to water and food without restriction and kept in pairs before the implantation of the oral fistula. After surgery, they were singly housed to avoid rats to damage their implants. All procedures, animal handling and surgery, were conducted in accordance with and approved by the French Agriculture and Forestry Ministry (decree 87-849).

SURGERY

Electrophysiology: After the rats were trained in the behavioral task and had good and stable behavioral performances, they were anesthetized with a mixture of ketamine (Imalgène 1000; 100 mg/kg i.m.) and medetomidine (Domitor ®, 250 mg / kg i.m.). After the surgery, they received a dose of Atipemazole (Antisédan ®, 75mg/kg i.m.) to cancel the effects of medetomidine. Two bilateral, drivable multi-wire electrode bundles of four tetrodes were stereotaxically positioned just above the STN. Coordinates were taken in millimeters at the electrode tip, chosen to target the dorsal limit of the STN AP = -3.7, L = +/- 2.4 from the Bregma; DV = -8.15 relative to the surface of the skull above the target point (Paxinos and Watson, 2005). The drivable electrode assemblies lowered vertically at coordinates previously calculated and their support were anchored to the skull with four stainless-steel screws and dental cement. After the surgery, animals have had one week of recovery.

Taste reactivity: The rats received oral catheter implantation according to McCutcheon et al. (2012), allowing injection of different liquids directly inside their mouth. The rats were anesthetized in the same way as previously described. The cannula, consisting of PE-100 tubing with one tip flared and secured with a Teflon washer and the other tip attached to a needle. The needle was then inserted into the internal side of the cheek at the level of the first maxillary molar and run with the tubing under the skin along the

zygomatic arcade and exteriorized out the incision at the top of the head. The top end of the cannula was then held in place with a second Teflon washer.

APPARATUS

Electrophysiology: Training and recording sessions took place in two custom-built Plexiglas operant boxes (Med Associates, St Albans, GA). A porcelain retractable lever and two cue lights, one on either side of the lever, were located along one wall. The box was also equipped with a feeder located opposite the lever and comprising two magazines where the sucrose (32% or 4%) and quinine (0.02M) (Setlow et al. 2003) solution (0.1 mL per trial) were delivered. A Tygon tubing catheter connected to a 10 mL syringe mounted on a fixed displacement pump (MedAssociates) and connected to each cup allowed reward delivery. One tone generator (3.5 kHz) provided a non-lateralized auditory stimulus. Ambient light (house light) was on at the beginning of the session and turned off at the end of the session or during errors. An interface (MedPC) and a computer controlled the session and collected the electrophysiological signals which were transmitted to a pre-amplifier that was located on the headstage, then to amplifiers (Neuralynx) and to data-acquisition hardware (Datawave Technologies).

Taste reactivity: Habituation and testing took place in an elevated Plexiglas cylinder (96 cm above the ground, 20 cm in diameter and 30 cm in height) elevated 0.5 cm from a plexiglass floor under which a camera was mounted and connected to a DVD recorder. A 10 mL syringe mounted on a pump (Razel, St. Alban's, USA) could be connected to the fistula via Tygon tubing.

BEHAVIORAL PROCEDURE

ELECTROPHYSIOLOGY

The animals were conditioned to perform a cued simple reaction time task with the cue providing information regarding the reward to be obtained. Two designs were employed: the first to test if the STN could encode the expectation of an aversive reinforcing agent (quinine) (challenge 1), and the second to test if the STN encodes reward omission (when a positive reward (4% and 32% sucrose) is expected but not delivered) (challenge 2).

STANDARD CONDITION:

At the beginning of the session, the house light was turned on and the lever extended. Rats were trained to press the lever for 1 second. Forcing the animal to press the lever and hold it down until the tone, involved inclusion of the motor-related activity of STN in the baseline, thereby allowing to revealing selective neural activity related to other events (light and tone). During this period and 400 ms after the start of the lever press, one of the two cue lights was randomly illuminated for 100 ms. A trigger

tone was delivered at the end of the 1 sec interval, indicating that the rat could release the lever and the cued reward was delivered (Figure 1). Each cue light (either right or left of the lever) was associated with a specific reward as long as the response was correct (i.e., lever released after the tone). Half of the rats were trained with the following rule: left light indicated that 4% sucrose was the reward and right light indicated that the reward was 32% sucrose. The other rats were trained with the opposite rule (i.e. left light: sucrose 32%, right light: sucrose 4%). Immediately after the rat released it, the lever was retracted and the pump was activated. The detection of the animal's head entry in the magazine after a correct lever release began a 5 s inter-trial interval. Anticipatory lever releases (release before the trigger tone) were not rewarded and led to the retraction of the lever and to the extinction of the house light for 5 s. Each session ended after 120 trials (60 trials with each reward randomly distributed) or if 30 min had elapsed. All behavioral responses were time-stamped through electrophysiological recording system for later analysis of event related neuronal activity.

CHALLENGE 1: 32% SUCROSE VS QUININE

Each recording session began with the standard condition. Then 4% sucrose was replaced by quinine after 15 minutes had elapsed or 60 trials were performed, leading to the possibility for the animal to get either 32% sucrose or quinine (0.01M): this was the challenge condition. The animals (n=10) were subjected to this challenge for 20 to 30 sessions (except for 2 rats, which lost their electrodes and have been recorded for only 12 and 13 sessions under challenge 1 condition). Importantly, as few attempts to replace 32% sucrose by quinine lead the animals to completely stop working in the task, the challenge condition presented here only consisted of the replacement of the 4% sucrose solution.

CHALLENGE 2: REWARD OMISSION

Rats had to perform the same behavioral task working for 32% and 4% sucrose, but in 20% of the trials (24 trials; i.e. 12 for each reward), the reward was not delivered.

TASTE REACTIVITY

Once connected, rats were placed into the cylinder for 2 min. The pump was then activated for 30 s delivering 1 mL passive infusion of water for habituation. Habituation was repeated the following day. On day 3, three 30 s infusions of increasing concentrations of sucrose (4, 10 and 32% w/v) were then performed, as previously described and interspaced with 2 min wash out periods. On day 4, two 30s infusions of increasing concentrations of quinine (0.01 and 0.02M) were tested following the same procedure.

Manufacture of electrodes

Each animal was implanted with four tetrodes (4 x 4 electrodes). Each tetrode was made by twisting 4 threads of nickel-chrome 25 microns in diameter. Once the four threads were twisted, one tip was stucked between the external part of a male pin and the internal part of a pin female mill-max allowing a good electrical connection (Supershield ®). They were then inserted into the plastic of a mill-max and the four tetrodes were inserted into two stainless steel cannula of 0.5 mm in diameter (26 gauge) and 28 mm long, which served as ground. The assembly was then placed on a self-made drivable support and sealed with resin (Orthoresin ®) to protect and secure the assembly. The drivable support was inspired by another drivable system developed for behaving rats (du Hoffmann et al., 2011).

Recording

After one week of recovery following surgery, the rats were returned to training schedule until they reached their level of preoperative performance. Then, they were recorded each day during the behavioral sessions. The recording of neuronal activity began every day before the start of the behavioral session, so that the threshold on the various channels could be determined. All waveforms exceeding an amplitude threshold (1.5 times above the background noise level) were recorded. Since recordings were done with drivable tetrodes, each day the screws moving the tetrodes were turned so that they were moved approximately 32 µm lower (or higher). The aim was to reduce the probability of recording the same neuron and explore more STN neurons. Among the multiple recording sessions the tetrodes have been first moved down, since they were placed at the upper boundary of the STN calculated from the implantation site, and then, moved up once the calculated lower boundary of the STN was reached.

Data Analysis

BEHAVIORAL ANALYSES.

Different task performance, reaction time (RT) (i.e. time taken for the animal to release the lever after the tone) and movement time (MT) (i.e. time taken for the animal to enter the magazine after releasing the lever) were determined. These two measures provided an indication of whether the animals understood the incentive value of the various cue-lights. Optimal discrimination between the two lights and their associated reward should lead to shorter MT and RT for the preferred reward (Hauber et al., 2000). The time spent in the magazine, or consumption time (CT), provided further evidence of reward relative preference. The preferred reward was mostly consumed entirely (with therefore more time spent in the magazine than for the less preferred reward), while the less preferred reward was not always

consumed or at least not totally. The RT, MT and CT were analyzed independently in the standard condition and during the challenges with quinine. For each measure, the equality of variance was verified with a Fisher's test. When this was not fulfilled ($\text{test-f} < 0.05$), a logarithmic transformation was performed prior to comparison by analysis of variance (ANOVA) and post-hoc t-test using Statview (SAS Institute, Cary, NC). In order to analyze the interaction between both conditions, ANOVA with two factors (conditions and reinforcers as within subject factors) was performed.

For the taste reactivity, hedonic (rhythmic tongue protrusions) and aversive responses (gapes) were counted manually over the 30 s infusions from video recording across the different concentrations of either sucrose or quinine (4, 10, 32% sucrose, 0.01 and 0.02M quinine). The effect of concentration was tested with a one-way repeated measure ANOVA with the concentration as the within factor.

ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSES

Spike sorting was performed off-line using SciWorks clustering software (Datawave Technologies). Analyses were based on binned peri-event firing rates (50-ms bins) obtained for each session. For each event, a peri-event time histogram (PETH), centered on that event, was made with Neuroexplorer. For all rewards, the neuronal response to lever press, cue light, lever release, and magazine entry was analyzed separately. The responses to the cue light and at the lever release were analyzed separately for correct and incorrect trials (when lever release occurred before the trigger tone). In many cases, more than one waveform shape could be isolated on a single wire. When these waveforms could not be easily separated, they were discarded from the analysis. Autocorrelograms were then constructed for each unit using Neuroexplorer (Nex technologies), and units without 2 ms refractory periods were either rejected or re-sorted. Although a sample of several hundred units was recorded, it is likely that some signals were recorded more than once from the same neuron over the course of the experiment across the different sessions. In this case, to avoid analyzing twice the same neuron in consecutive sessions, waveform of neurons recorded on the same electrode were compared according to the Grossman et al. analysis (Grossman et al., 2008). Briefly, waveforms recorded from the same electrode were considered as originating from different neurons if multivariate ANOVAs comparison across two consecutive sessions showed significant difference with a probability < 0.001 . Otherwise, they were considered as originating from the same neuron and the second recording of this neuron was discarded from the analysis. Finally, to minimize contamination of signals by activity related to previous event, neural response to each event was analyzed across the 500 ms starting at this event and compared with the activity over the 400 ms preceding the event itself. The 400 ms baseline interval was chosen to maximize sampling but also prevent event related activity to collide by using the shortest period between two consecutive events (the lever press and the illumination of the cue light). Analyses were performed according to Teagarden's analysis (Teagarden and Rebec, 2007). Briefly, each peri-event bin was expressed as a z-score based on

the mean and SD of the firing rate during the respective basal period of this event. Three or more consecutive bins (± 150 ms) with z scores ± 1.64 SD (95% confidence interval) away from the baseline mean firing rate were considered as activation or inhibition. Finally, for each event, neurons were classified in different categories (“similar” and “specific”). The firing rate of neurons that responded for an event was compared for each reward with a t -test on the normalized data. Thus, neurons were “similar” if they responded to one event in a similar manner for both rewards (t -test; $P > 0.05$). Neurons were “specific” if they responded to one event for both rewards with significantly higher response to one reward than the other or if they responded exclusively to one reward. For example, one neuron that responded more after the cue light announcing the 32% sucrose than the 4% sucrose was classified as “specific 32% sucrose” at the cue light. The proportions of neuronal subpopulations (“selective 32%” vs “selective 4%” for example) expressed in % were compared using a Chi-square test.

Histology

At the end of the experiment, all rats were sacrificed, and the brains were removed, frozen and cut in coronal sections with a cryostat. Frontal 30- μ m-thick sections of the STN were stained with cresyl violet for assessment of the electrode placement. The lower recording site was identified and reconstruction of the various recording sites was estimated according to the distance covered by the number of screw rotations.

RESULTS

Histology

Fourteen out of the 20 electrode bundles implanted in the 10 rats had their tip in the STN. Data of these 14 electrode bundles were kept for the analysis, providing that the recorded session was within the boundaries of the STN. In most cases, the electrodes were in the anterior part of the STN (Figure 2A). The track was estimated for each drivable bundle, in line with the number of movements of the screws made in each direction (down and then up). The neurons recorded outside the boundaries of STN were discarded ($n = 67$, estimated in yellow tracks on Figure 2A).

I. BEHAVIORAL RESULTS

I.1. TASTE REACTIVITY

While hedonic responses (rhythmic tongue protrusions) dose-dependently increased with the various concentrations of sucrose (concentration effect: $F_{(8,16)}=7.08$, $p=0.0063$), the quinine induced aversive-type responses independent of the dose tested (concentration effect $F_{(8,8)}=1.4$, $p=0.4433$) such as “gapes”, “rubbings” and “wetdog shakes” within the 30 seconds following its administration (Figure 3A). These results strongly demonstrate that rats found the solution of sucrose pleasurable at the concentrations used (4, 10 and 32%) but did not like these quinine concentrations (0.01 and 0.02M). This suggests that quinine at the concentration used for the electrophysiology experiment can be considered as aversive for rats.

I.2. REACTION TIME TASK

CHALLENGE 1: 32% SUCROSE VS QUININE

In standard conditions (sucrose 4% vs 32%), the rats had a trend to be longer to release the lever after the trigger-tone for the sucrose 4% than for the 32% (mean: 276.9 ± 47.7 ms and 216.4 ± 14.5 ms respectively). When sucrose 4% was replaced by quinine, the RT for quinine increased further, although the difference between quinine and sucrose 32% did not reach significance (mean: 301.3 ± 42.8 ms and 237.9 ± 12 ms respectively) (reward effect: $F_{(1,8)}=2.928$; $p=0.1254$; ns) possibly because that for sucrose 32% increased as well (challenge effect: $F_{(1,8)}=8.154$; $p=0.0213$) (Figure 3B). In line with the RT observations, in the standard condition, the rats were slower to reach the magazine (MT measures) for 4% sucrose than for 32% (Figure 3C) (mean: 759 ± 57.1 ms and 682.8 ± 32.7 ms respectively). As expected, when quinine replaced sucrose 4%, they were also slower to reach the magazine to collect quinine than 32% sucrose (Figure 3C) (mean: 1005.2 ± 124 ms and 810.9 ± 65 ms respectively). In each condition, the rats were slower for the less preferred reward (4% sucrose or quinine) than for the 32% sucrose, the supposedly preferred reward (reward effect: $F_{(1,8)}=7.635$; $p=0.0246$). As for RTs, the quinine induced a general increase in MTs (challenge effect: $F_{(1,8)}=9.149$; $p=0.0164$) suggesting that the rats have properly associated the different lights with each reinforcer. The measure of the time spent in the magazine (consumption time) revealed that, in the standard condition, the rats spent less time licking the 4% sucrose than the 32% sucrose (mean: 3550 ± 188 ms and 4990 ± 165 ms respectively) (Figure 3D, left). So did they for quinine when it replaced the 4% sucrose (mean: 2369 ± 471 ms and 5145 ± 131 ms respectively) (Figure 3D, right), and also less than the 4% sucrose in standard condition (interaction reward x challenge effect: $F_{(1,8)}=181.4$; $p<0.0001$) (Figure 3D). In fact, the animals did not consume the quinine solution, suggesting that sucrose 32% is always the preferred reward, whatever the condition, as previously shown (Lardeux et al., 2009, 2013), but also that quinine is worse than 4% sucrose (challenge effect: $F_{(1,8)}=12.974$; $p=0.007$ and interaction reward x challenge effect: $F_{(1,8)}=181.4$; $p<0.0001$ respectively). Surprisingly, the rats made less errors during the quinine challenge than during the standard condition (challenge effect: $F_{(1,8)}=9.018$; $p=0.017$) (Figure 3E).

CHALLENGE 2: REWARD OMISSION

The omission trials being un-signalled and randomly assigned, it was not surprising to observe no difference between standard and omission trials in terms of RT, MT and errors (data not shown). In terms of CT, as shown in standard condition (Figure 3D left), the rats spent more time in the magazine for the 32% sucrose than for the 4% sucrose when the reward was delivered (mean: 4095 ± 308 ms and 3259 ± 142 ms respectively) (Figure 3F, left). However, the significant interaction between challenge and reward (interaction effect: $F_{(1,8)}=5.757$; $p=0.0432$) reflected that when the reward was omitted, they spent the same low amount of time in the magazine whichever reward was omitted (mean: 2989 ± 194 ms and 2803 ± 221 ms respectively; challenge effect: $F_{(1,8)}=6.423$; $p=0.035$) (Figure 3F, right).

II. ELECTROPHYSIOLOGICAL RESULTS

A total of 382 STN neurons were recorded. The mean frequency of these neurons was 3.32 ± 0.80 Hz, close to the mean STN frequency found by Teagarden and Rebec (2007). The majority of the discharging neurons had an average frequency between 1 Hz and 6 Hz (Figure 2C) in line with what was described earlier (Lardeux et al., 2009, 2013). The duration of mean action potentials (AP) was around 0.8 ms and the amplitude of AP varied from 50 μ V to 150 μ V, and with a biphasic waveform (Figure 2D left picture). The waveforms of the AP were biphasic with a first positive activity followed by a negative activity (Figure 2D). Some triphasic waveforms according to Teagarden and Rebec (2007) were also found. Moreover, sometimes APs with Initial-Segment-Soma-Dendritic (IS-SD) break were recorded indicating proximity to the soma of the recorded neuron and excluding a fiber recording. This heterogeneity in waveforms questions the homogeneity of the neuronal population within the STN.

2.1. EXPECTATION ACTIVITY

The STN encodes the reward value according to the context (i.e. rewards available)

In the standard condition, 60% (229/382) of the recorded neurons responded to the cue light. The majority of these neurons (70.3%; 161/229) were “specific” and split into two equivalent sub-populations of “32% sucrose specific” and “4% sucrose specific” (34.5%; 79/229 and 35.8%; 82/229 respectively, Chi-square=0.09, $p>0.05$; ns), whereas only 29.7% (68/229) of the neurons responding at this event were similar for both sucrose solutions (Figure 4A). During the quinine challenge, 62% (235/382) of the recorded neurons responded to the cue light. Again, the majority of them were “specific” (76.1%, i.e.

178/235), while only 23.8% of these neurons (56/235) were “similar” (Figure 4B). However, unlike the standard condition, the population of “32% sucrose specific” (43.8%; 103/235) was larger than that of “quinine specific” (32.3%; 76/235) (Chi-square=6.58, $p=0.0103$ (Figure 4B). This change in proportion of the various sub-populations of STN neurons, suggests that the STN has integrated the aversive dimension of the quinine.

Evolution of selectivity from standard condition to quinine challenge: a “reset”

Figure 5B illustrates a neuron responding only for the 32% sucrose during the standard condition and stopping to respond for the 32% sucrose during the quinine challenge. This illustrates the fact that the same cue could be encoded differently depending on the context (4% vs 32% sucrose and quinine vs 32% sucrose). To quantify the exemplified change in cue-reward encoding of STN neurons across context for each neuron, categorization in standard condition (“similar”, “4% sucrose specific”, “32% sucrose specific”) was compared with that during the quinine challenge. For example, 5% (15/288) of “32% sucrose specific” neurons responding to the cue light in standard condition became “quinine specific”. Since sucrose 4% was replaced by quinine, it was expected that the “4% sucrose specific” neurons would be the main population changing specificity. In fact, there was a majority, almost 80% (231/288), of neurons changing their selectivity during the challenge (Figure 5A). A further analysis has shown that this change of selectivity does not imply a systematic predictable change of selectivity, but rather a random “reset” for all neurons.

2.2. ERROR RELATED-ACTIVITY

STN activity before the movement execution can predict the future premature release

Neurons responding at the lever release in both correct and incorrect trials (premature lever release) were recorded. As previously described (Lardeux et al., 2009, 2013), among the 80.6% (308/382) of the neurons responding to the lever release, there was a higher baseline firing rate (i.e. over the 400 ms preceding the event itself) in correct than in incorrect trials (t-test; mean: 3.99 ± 0.27 Hz and 3.48 ± 0.25 Hz respectively; student T-test; $T_{(1,305)} = -5.036$; $p < 0.0001$) (interaction Correct (correct, incorrect trials) x Lever Release (baseline, post-event) effect $F_{(1,305)} = 9.966$; $p = 0.0017$). This suggests that a lower basal firing rate can be predictive of a premature lever release.

Error sensitive neurons: another subset of selectivity

Among the neurons responsive to lever release, 41.9% (160/382) responded differentially for correct and incorrect trials. As shown on figure 6A, most of these neurons were exclusively responsive either to the incorrect (premature) lever release (i.e. “oops neurons”, 45.2% (47/104) and 35.7% (35/98) in standard and quinine conditions respectively), or to both conditions, but differentially (37.5% (39/104) and 40.8% (40/98) in standard and quinine conditions respectively), while other neurons responded only to the lever release in correct trials (i.e. “exclusive correct” neurons; 17.3% (18/104) and 23.5% (23/98) in standard and quinine conditions respectively).

The “oops neurons”, exhibiting a phasic response only at premature lever release (Lardeux et al., 2009, 2013) and the “exclusive correct” neurons, have been analyzed separately with regards to their reward selectivity.

“Oops” neurons: selectivity for the preferred reward

For both conditions (standard condition and quinine challenge), of all the recorded neurons responding at lever release, 22.1% (68/308) were “oops neurons”. In the standard condition, 47 “oops neurons” have been identified. The majority of these neurons (91.5%; 43/47) were “specific” and mostly “32% sucrose specific” (53.2% vs 38.3%; Chi-square=4.47, $p=0.0345$; Figure 6B). This difference was further enhanced when 4% sucrose solution was replaced by quinine and 36.5% of oops neurons were found (35/96) (57.1% “specific 32%” vs 34.3% “specific quinine”; Chi-square=10.53, $p=0.0012$) (Figure 6B). This suggests that the “oops neurons” encode specially a response related to the loss of the preferred reward.

“Exclusive correct” neurons encode rewards depending on the context

In contrast to the “oops neurons”, when neurons respond exclusively at correct lever release, their selectivity for rewards depends on the context. For both conditions (standard condition and quinine challenge), of all the recorded neurons responding at lever release, 11.7% (36/308) were “exclusive correct” neurons. In the standard condition, 18 of these neurons have been identified. The majority of these neurons (94.4%; 17/18) were “specific” with a majority for the “4% sucrose specific” compared to the “32% sucrose specific” (61.1% vs 33.3% respectively; Chi-square=15.48, $p<0.0001$; Figure 6C). This distribution changed when 4% sucrose solution was replaced by quinine and 23 “exclusive correct” neurons were found. Thus, the majority of these neurons (87%; 20/23) were “specific” and equally distributed between “32% sucrose specific” and “quinine specific” (43.5% “specific 32%” vs 43.5% “specific quinine”; Chi-square=0, $p=1$) (Figure 6C).

STN encodes reward omission

The surprise effect of not finding an expected reward is likely to occur at the magazine entry during omission trials. STN activity was thus compared for rewarded trials versus unrewarded trials for both sucrose solutions (4% vs 32% sucrose) at magazine entry. Among the neurons responding at magazine entry ($n=366$), 54.1% (198/366) responded differentially for rewarded and unrewarded trials. Some of these neurons responded only for unrewarded trials ($n=34$). Nearly all of them (97.1%; 33/34) were “specific” to one omitted reward, but in equivalent proportion for 32% and 4% sucrose (50% vs 47.1%; Chi-square=0.06; $p>0.05$; ns) (Figure 7A). Although phasic inhibition could be observed like in DA neurons (Figure 7B, right), in general, reward omission induced inhibition and activation in equivalent proportions (47.1% vs 41.2%; Chi-square=0.24, $p>0.05$ respectively) (Figure 7C).

Discussion

The present study shows that STN neurons can encode expectation of aversive reinforcer (quinine), as well as positive reinforcer (sucrose). Since it has been shown that both orbitofrontal cortex (OFC) and DA neurons encode aversive reinforcers and their predicting cues (Thorpe et al., 1983; O’Doherty et al., 2001; Roesch and Olson, 2004; Schoenbaum and Roesch, 2005; Hosokawa et al., 2007; Brischoux et al., 2009; Mutasumoto and Hikosaka, 2009), the aversive coding properties of the STN could come from DA neurons and/or OFC neurons through the hyperdirect pathway (Nambu et al., 2002; Haynes and Haber, 2013). The behavioral data, RT and MT, were modulated by the reinforcers in the various conditions tested, suggesting that rats have well associated each light with each reward. They also reveal that the condition (or context) (4% vs 32% sucrose or quinine vs 32% sucrose) affects general speed and accuracy for both rewards, suggesting that both the valence of the reinforcers and the context influenced the rats performances. In line with the study of Goodwin and Amit (2000) reporting that rats express aversive reactions to quinine at lower concentrations than that used here (0.02M), we also confirmed the aversive responses to this concentration of quinine with the taste reactivity measures. Thus, quinine can be considered as aversive in the electrophysiological experiment and the contrast between the rewards can be considered larger when quinine replaced the 4% sucrose solution in the challenge 1.

As previously shown (Lardeux et al., 2009; 2013), STN neurons are mostly specific to one given reward in equivalent proportion for each of the two rewards available. This was based on the responses observed at the cue-light presentation. Since STN is well known for its involvement in motor behavior, one might argue that responses here at the cue-light might not be strictly reward-related responses. Nevertheless, the responses to the cue light were recorded during lever holding, so the motor behavior was held constant and could allow dissociation between reward-related activity and motor-related activity.

Any change after the cue light onset can thus be considered as free of any additional motor activity changes.

The populations of neuron specific to the cue associated with either 32% or 4% sucrose solutions were in equivalent proportion in standard condition. Of interest, when replacing the 4% sucrose solution by quinine, and therefore increasing the contrast between rewards, the proportion of “selective 32%” neurons became greater than that of “selective quinine”. In this high contrast situation, it is likely that 32% sucrose associated cue may gain higher incentive value than in low contrast situation. Consequently, the number of mobilized STN neurons may in fact encode the relative value of the predictive cue (utility) more than the absolute value of the reinforcer.

The specificity of the responses at cue-light for one reward seems then to depend on the context (i.e. the rewards on board) and is not set permanently. Here, only a few neurons maintained their specificity to the same reward when 4% sucrose was replaced by quinine, even those neurons specific to the reward that remained unchanged (32% sucrose.). The random resetting of specialization suggests that the neuronal response to an anticipated and/or given reward in the STN depends of the alternative reward available and suggests that the STN re-assesses the value of each reward depending on the value of the alternative reward or context. These results are supported by previous works showing differences between populations of STN after different challenges varying the relative valence of different rewards (Lardeux et al., 2009; 2013). Previous works done in the OFC suggest that OFC neurons encode the relative preference of rewards (Tremblay and Schultz, 1999; Hosokawa et al., 2007) and also positive and negative outcome (Schoenbaum et al., 1998), these properties seem to be shared by the STN. Similarly, PFC has been proposed to encode “contextual information concerning which kind of reward may be delivered in the following trial” (Watanabe et al., 2002). Indeed, lateral PFC neurons encode the contextual information between different conditions: Go/No-go or rewarded *vs* unrewarded trials (Watanabe and Sakagami, 2007; Schoenbaum and Eichenbaum, 1995a, b). It is therefore possible that the modulations observed here at the level of the STN are mediated via these cortical territories sending direct projections to the STN via the so-called hyperdirect pathway.

It was shown here that a lower basal firing rate preceding lever release was predictive of future error. Inactivation of the STN has been previously shown to result in premature responding (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997; 1999). Altogether, these results strongly support a causal involvement of reduced STN activity in premature responding. At lever release, the neuronal response recorded could reflect various events such as execution monitoring, sensory integration, motor preparation or reward anticipation. It is nevertheless unlikely that these responses were related to motor preparation. Since the movement to reach the magazine is similar whatever the reward, neural responses should be independent of the reward, which is not the case, as when the lever release is correct, more than 90% of the neurons responding then are reward selective. It appears thus that the anticipation of the reward is taken into account at the lever release.

The fact that the activity at lever release changes for correct and incorrect responses suggests thus that STN may process error monitoring under the influence of the various reinforcers. Indeed, “oops neurons” were shown to specially respond for errors made before the preferred reward. By responding phasically at the premature level release made before the preferred reward, the “oops” neurons could encode the frustration of missing the preferred reward. In contrast, the “exclusive correct” neurons, by encoding both rewards depending on what is available, could encode the expectation of either the negative quinine or the positive 32% sucrose in a defined context.

The ability of the STN to respond differentially to correct and incorrect trials and also differentially for the preferred reinforcer highlights its role in the encoding of the relative preference for reward. Some studies have shown the existence of neurons responding specifically during behavioral errors in the PFC, in the globus pallidus and in the nucleus accumbens (Watanabe et al., 1989; Arkadir et al., 2004; Amiez et al., 2005 and Taha et al., 2007). Interestingly, the anterior cingulate cortex in particular encodes the error depending on reward prediction size (Amiez et al., 2005), and may thus, as well as the midbrain DA neurons (Schultz and Dickinson, 2000), drive the neuronal responses observed in the STN during error trials via the hyperdirect pathway linking the PFC to the STN. Specific studies will be necessary to validate or not this hypothesis.

Finally, the present study has also shown that STN neurons respond to reward omission. Indeed, some STN neurons show specific activation or inhibition at magazine entry in response to omission of an expected reward, while they were unresponsive when the reward was actually delivered. Interestingly, the opposite could be observed, such as neurons responding only in the rewarded trials and not in the unrewarded trials. Therefore, not only STN neurons can adapt to unexpected reward in case of changes (4% sucrose replaced by quinine or sucrose replaced by water (Lardeux et al., 2009) or cocaine by saline (Lardeux et al., 2013)), but they also can be reactive to unexpected reward omission. Taken together, these properties are in favor of a role for STN in reward prediction error (RPE) processes. RPE is a classical characteristic of DA neurons with DA neurons showing excitation at unexpected reward delivery and inhibition at omission of reward (Schultz, 1998; 2002). Since the STN receives DA inputs, it is possible that this RPE in STN could be under the control of the DA inputs, but this remains to be investigated. The fact that the modulation within STN is not as clear as it is for DA neurons (STN neurons can also be activated by unrewarded trials), suggests that there may be another influence than simply DA in the RPE STN responses.

In conclusion, we report here that STN neurons encode relative reward values depending of the context and adapt to changes in rewards available, as well as reward omission, suggesting a role in reward prediction error. These results show that STN shares a lot of cortical properties as supported by other studies (Baunez and Lardeux, 2011; Chudasama et al., 2003; Haynes and Haber, 2013). It thus seems that STN evaluates the relative preference of a reinforcer and integrates error signal to possibly help selecting the most appropriate response for the favored reward possible. These abilities of STN neurons to encode

different types of information to modulate their activity position the STN at a critical position for decision-making processes. It is therefore not surprising to see, not only the list of possible applications of STN deep brain stimulation growing over time, but also the list of possible complications associated with STN manipulations as well. These latter are particularly important to consider in the current development of DBS surgery from neurological to psychiatric disorders (Krack et al., 2010).

REFERENCES

- Amiez, C., Joseph, J.P. and Procyk, E. (2005) Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *Eur. J. Neurosci.* 21(12):3447-3452.
- Arkadir D, Morris G, Vaadia E, Bergman H. (2004) Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J Neurosci.* 24(45):10047-56.
- Baunez, C., and Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front. Syst. Neurosci.* 5:83.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M. and Amalric, M. (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.* 4:484-489.
- Brischoux F, Chakraborty S, Brierley DI, Ungless MA. (2009) Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(12):4894-9.
- Chudasama, Y., Baunez, C., and Robbins, T.W. (2003). Functional disconnection of the medial Prefrontal cortex and subthalamic nucleus in Attentional performance: evidence for corticosub-Thalamic interaction. *J. Neurosci.* 23:5477-5485.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E. and Apicella, P. (2005) Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport*, 16(11):1241-1244.
- du Hoffmann J, Kim JJ, Nicola SM. An inexpensive drivable cannulated microelectrode array for simultaneous unit recording and drug infusion in the same brain nucleus of behaving rats. (2011) *J Neurophysiol.* 106(2):1054-64
- Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, Azulay JP. (2013) Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84(8):868-74.
- Feierstein CE, Quirk MC, Uchida N, Sosulski DL, Mainen ZF. (2006) Representation of spatial goals in rat orbitofrontal cortex. *Neuron.* 51(4):495-507.
- Grossman SE, Fontanini A, Wieskopf JS, Katz DB. (2008) Learning-related plasticity of temporal coding in simultaneously recorded amygdala-cortical ensembles. *J Neurosci.* 28(11):2864-73.
- Hauber, W., Bohn, I. and Gierler, C. (2000) NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J. Neurosci.* 20(16):6282-6288.

- Haynes WI, Haber SN. (2013) The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci.* 33(11):4804-14.
- Hosokawa T, Kato K, Inoue M, Mikami A. (2007) Neurons in the macaque orbitofrontal cortex code relative preference of both rewarding and aversive outcomes. *Neurosci Res.* 57(3):434-45.
- Krack P, Hariz M, Baunez C, Guridi J, Obeso J. (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry. *Trends Neurosci.* 33(10):474-84.
- Lardeux S, Paleressompouille D, Pernaud R, Cador M, Baunez C. (2013) Different populations of subthalamic neurons encode cocaine versus sucrose reward and predict future error. *J Neurophysiol.* 110(7):1497-510.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompouille, D. and Baunez, C. (2009) Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J Neurophysiol.* 102(4):2526-2537.
- Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 135(5):1463-77.
- Matsumoto M, Hikosaka O. (2009) Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature.* 459(7248):837-41.
- McCutcheon JE, Ebner SR, Loriaux AL, Roitman MF. Encoding of aversion by dopamine and the nucleus accumbens. (2012) *Front Neurosci.* 6:137.
- Nambu, A., Tokuno, H. and Takada, M. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci. Res.* 43(2):111-117.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci.* 4(1):95-102.
- Pelloux Y, Baunez C. (2013) Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored. *Curr Opin Neurobiol.* 23(4):713-20.
- Ravel S, Legallet E, Apicella P. (2003) Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *J Neurosci.* 23(24):8489-97.
- Roesch MR, Olson CR. (2004) Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science.* 304(5668):307-10.
- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M. and Baunez, C. (2010) Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107(3):1196-1200.
- Schoenbaum G, Roesch M. (2005) Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron.* 47(5):633-6.
- Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. (1998) Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci.* 1(2):155-9.

- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995a) Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):733-50.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995b) Information coding in the rodent prefrontal cortex. II. Ensemble activity in orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):751-62.
- Schultz W, Dickinson A. (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci.* 23:473-500.
- Schultz W. (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol.* 80(1):1-27.
- Schultz W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron.* 36(2):241-63.
- Taha SA, Nicola SM, Fields HL. (2007) Cue-evoked encoding of movement planning and execution in the rat nucleus accumbens. *J Physiol* 584:801-818.
- Teagarden, M.A. and Rebec, G.V. (2007) Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *J. Neurophysiol.*, 97(3):2042-2058.
- Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S. (1983) The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res.* 49(1):93-115.
- Tremblay, L. and Schultz, W. (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398(6729):704-708.
- Watanabe M, Sakagami M. (2007) Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 17(1):101-9.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S. (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22:2391-2400.
- Watanabe M. (1989) The appropriateness of behavioral responses coded in post-trial activity of primate prefrontal units. *Neurosci Lett.* 101(1):113-7.
- Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. (2005) Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 20(8):1052-5.

LEGENDS

Figure 1: Behavioural task. A: this diagram illustrates the time elapsing during one trial (black arrow). The rats had to press the lever down for one second. During this one-second period, after 400 ms had elapsed, one cue light was switched ON (either left or right) for 100 ms, providing information regarding the future reward (e.g: Left light= 4% sucrose or quinine and Right light= 32% sucrose). The rats had to maintain their paw on the lever until the end of the one-second period (i.e. an extra 500ms), that was signalled by a tone. The rewards were then delivered after the rats had withdrawn the lever. Reaction time

(RT): time between the trigger tone and the lever release, movement time (MT): time between the lever release and the detection of the rat's nose in the magazine, and consumption time (CT): time spent in the magazine after reward delivery (i.e. from rat's nose detection until withdrawal). **B**: Operant box in which animals were trained and recorded. The box is equipped with two lights, one lever, one buzzer and one magazine with two cups.

Figure 2: Histology, neuronal and waveforms characterization. **A**: Estimation of the placement of the 14 electrodes inside the STN. Sessions associated with the red track (inside the STN) were kept in the analysis, while those associated with the orange track (outside of the STN) were discarded. AP= -3.24 until -4.08: anteroposterior levels taken from the atlas Paxinos and Watson (2005). Scale bar: 1 mm. **B**: Cresyl violet staining showing an electrode track inside the STN (delimited by the black dashed line). Scale bar = 500 μ m. **C**: Distribution of the 382 STN neurons according to their mean firing rate (Hz). **D**: Example of different waveforms of some representative neurons recorded in the STN showing: one spike (left), biphasic and triphasic waveforms (middle and right).

Figure 3: Behavioural results. **A**: Taste reactivity measure. Positive responses (tongue protrusions) induced by various concentrations of sucrose (left; 32% sucrose (red), 10% sucrose (dark orange), 4% sucrose (orange)) and negative responses (gapes) induced by two different concentrations of quinine (right; green). *: significant concentration effect ($p < 0.05$). **B**: mean reaction time (RT: time to release the lever after the tone onset in ms \pm SEM) for the 32% (red bars), 4% (orange bars) sucrose and the quinine (green bars) in the standard condition and during the quinine challenge. #: significant challenge effect ($p < 0.05$). **C**: mean movement time (MT: time to reach the magazine after the lever release in ms \pm SEM) in both standard and quinine challenge conditions. *: significant reward effect; #: significant challenge effect ($p < 0.05$). **D**: mean consumption time (CT: time spent in the magazine after reward delivery in ms \pm SEM), in both standard and quinine challenge conditions. ***: significant reward effect ($p < 0.001$); §§§: significant post-hoc effect compared with CT for 32% sucrose ($p < 0.001$); €€€: significant post-hoc effect compared with CT for 4% sucrose ($p < 0.001$); #: significant challenge effect ($p < 0.05$). **E**: mean number of execution errors (premature lever release) after the cue light onset. #: significant challenge effect ($p < 0.05$). **F**: mean CT (in ms \pm SEM) during the challenge 2, when the reward was delivered (rewarded trials) vs when for 20% of the successful trials the reward is omitted (unrewarded trials). *: significant reward effect ($p < 0.05$); #: significant challenge effect ($p < 0.05$).

Figure 4: Responses of the STN neurons to the predictive cue lights (CL). **A and B**: proportion of the neuronal population (32% sucrose specific (red), 4% sucrose specific (orange) (A), quinine specific (green) (B) and similar (yellow)) responding in the standard condition (A, $n = 229/382$) and during the quinine challenge (B, $n = 235/382$). **C**: example of one STN neuron classified as "32% specific" and its firing pattern showing increased activity to CL predicting 32% sucrose (left) and no significant response to CL predicting 4% sucrose (right). **D**: example of another STN neuron classified as "quinine specific"

and its firing pattern showing no significant response to CL predicting 32% sucrose (left), but showing increased activity to CL predicting quinine (right). Rasters are centered on the occurrence of the cue light (CL) [time = 0] that lasted 100 ms (2 bins of 50 ms). The cue light (CL) is indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 500 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different from the baseline ([-400: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 5: Evolution of the neuronal selectivity at the CL according to the context (during the challenge 1: when quinine replaces 4% sucrose). **A:** Proportions of the 288 neurons responsive to the CL, showing a stable selectivity (red) or a change of selectivity (variable; blue) during the challenge 1. Stable neurons (red) are neurons keeping the same selectivity after the quinine introduction (e.g: a “32% sucrose specific” neuron remaining “32% specific” when quinine has replaced the 4% sucrose), while variable neurons (blue) are neurons changing their selectivity after the quinine introduction. **B:** Example of the evolution of a STN neuron classified “32% sucrose specific” neuron in the standard condition and its firing pattern showing increased activity to the cue light predicting the 32% sucrose (left) and no change of activity to the CL predicting 4% sucrose (right), which stopped to respond during the quinine challenge to both cue lights. Rasters are centered on the occurrence of the cue light (CL) [time = 0] that lasted 100 ms (2 bins of 50 ms). The cue light (CL) is indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 500 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different of the baseline ([-400: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 6: Proportions of neurons responsive to correct vs incorrect premature lever release. **A:** proportion of neurons responding exclusively at lever release for correct trials (“correct exclusive neurons”; blue area), at lever release in both correct and incorrect trials but in a different manner (“error specific neurons”; green area) and responding at lever release for incorrect trials (“oops neurons”; red area) in standard condition (left) and quinine challenge (right). **B:** selectivity to reward in “oops neurons” expressed as proportion in both standard condition (left) and quinine challenge (right) of “32% sucrose specific” neurons (red), “4% sucrose specific” neurons (orange), “similar” neurons (yellow) and “quinine specific” neurons (green). **C:** selectivity to reward in “exclusive correct neurons” expressed as proportion (top) in both standard condition (left) and quinine challenge (right) of “32% sucrose specific” neurons (red), “4% sucrose specific” neurons (orange), “similar” neurons (yellow) and “quinine specific” neurons (green). Bottom: example of one STN neuron classified “correct exclusive neuron” showing increased activity at correct lever release only (left), in a similar manner for both 32% sucrose and quinine, but showing no response at lever release for incorrect trials (right), whatever the reward missed. Rasters are centered on the occurrence of the lever release (LR) [time = 0]. The LR is indicated with a black arrow

and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 500 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different of the baseline ([-400: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 7: Responses of the STN neurons at the magazine entry during the challenge 2: when the rewards were omitted in 20% of cases. **A:** Proportions of the different neuronal categories responding at magazine entry for the unrewarded trials (“32% sucrose specific” (red), “4% sucrose specific” (orange) and “similar” (yellow)). **B:** example of the firing pattern of one STN neuron classified as “32% sucrose specific” at the cue light (CL) (left), and its response to 32% sucrose delivery at the magazine entry (ME) (middle) and at the ME when 32% sucrose was omitted (right). Rasters are centered on the occurrence of the cue light (CL) [time = 0] that lasted 100 ms (2 bins of 50 ms) (left) and the magazine entry (ME) [time = 0] (middle and right). The CL and the ME are indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 500 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different of the baseline ([-400: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms. **C:** Proportions of activated (red) and inhibited (blue) neurons responding to magazine entry for the unrewarded trials.

FIGURES

Figure 1 :

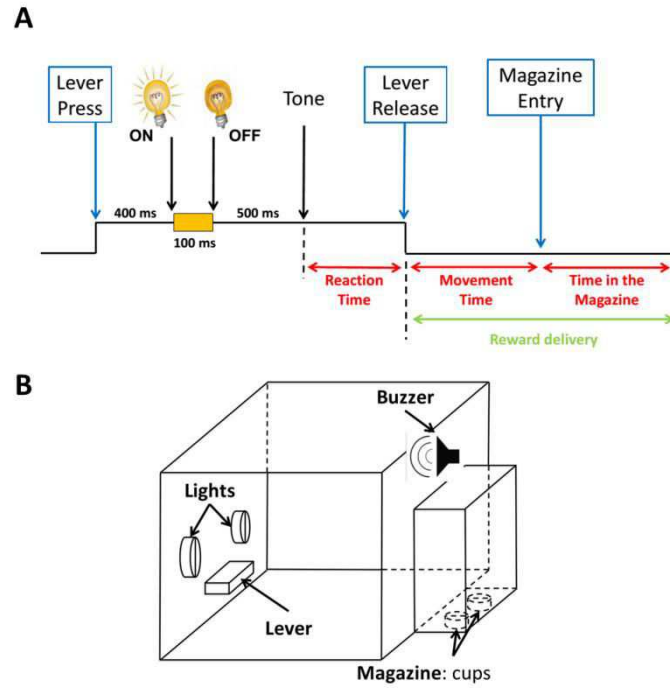


Figure 2 :

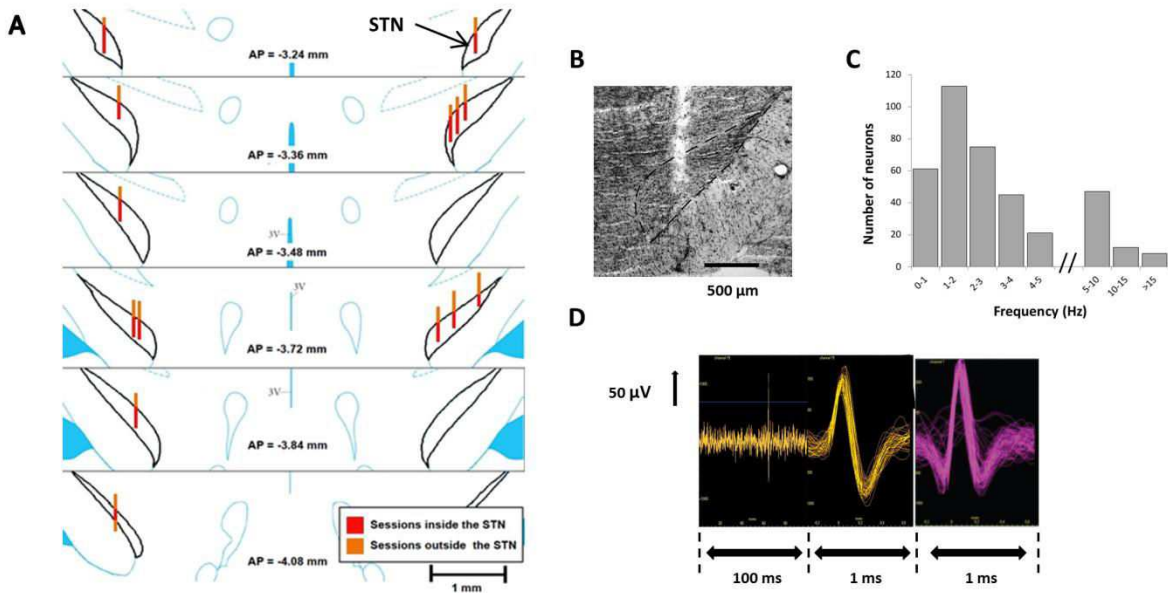


Figure 3 :

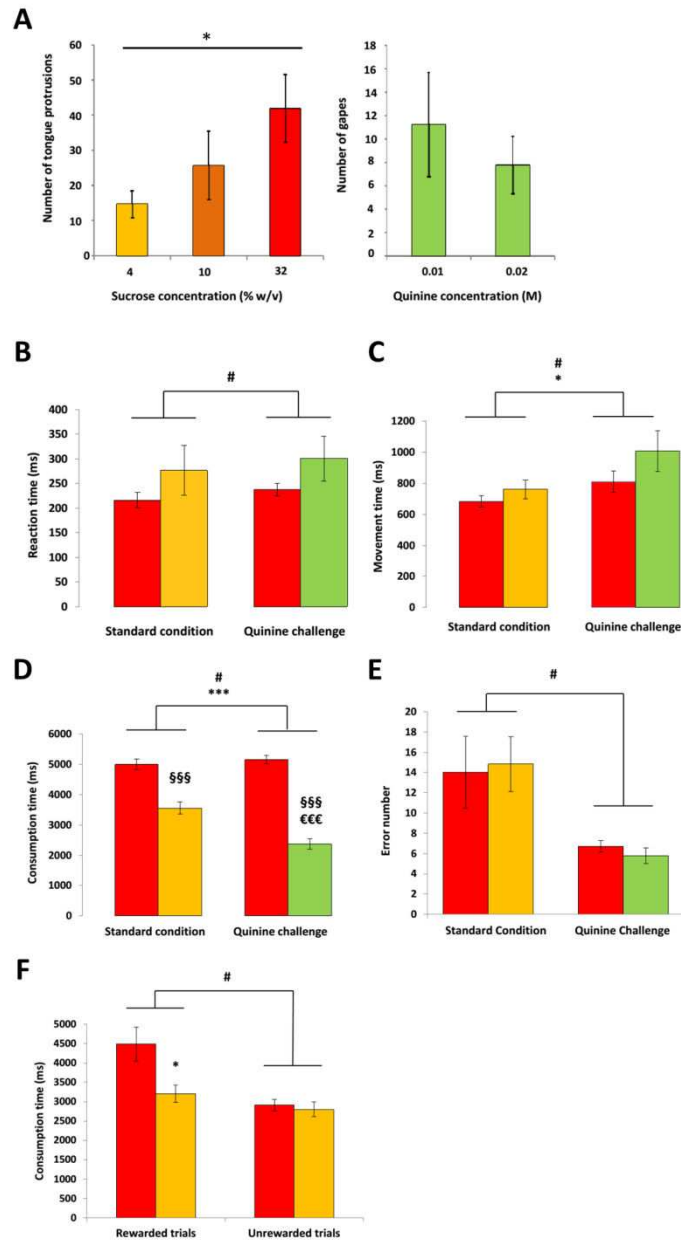


Figure 4 :

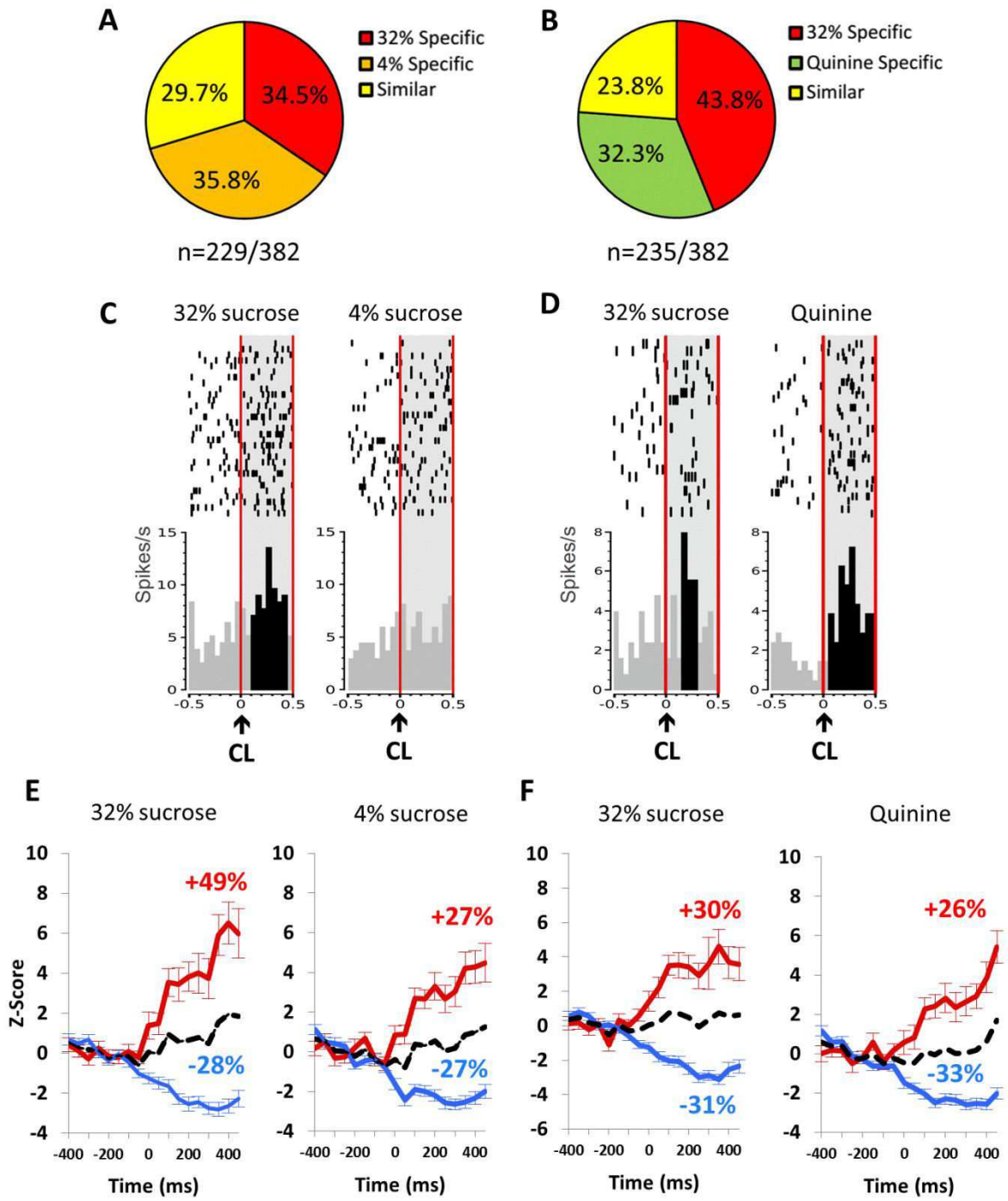


Figure 5 :

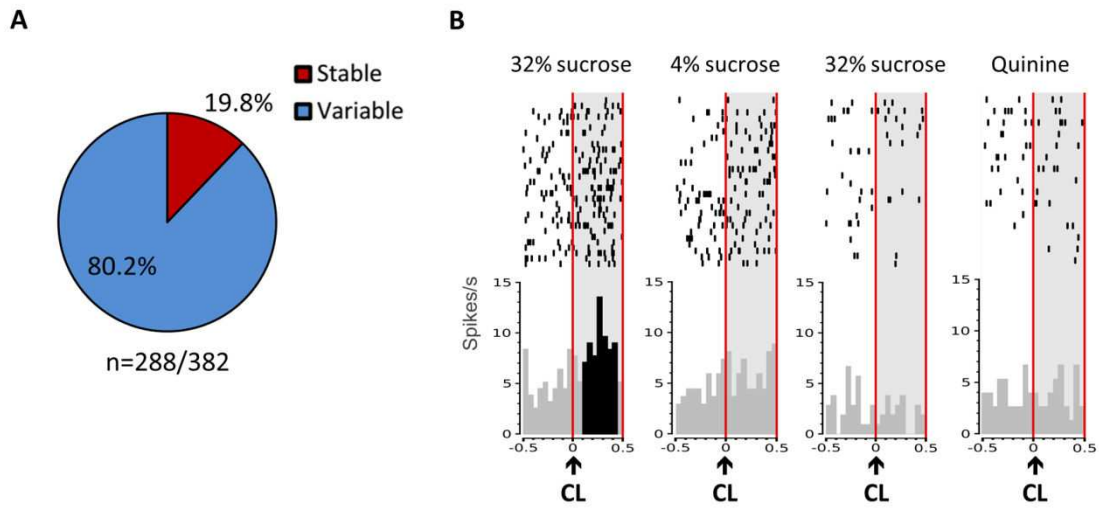


Figure 6 :

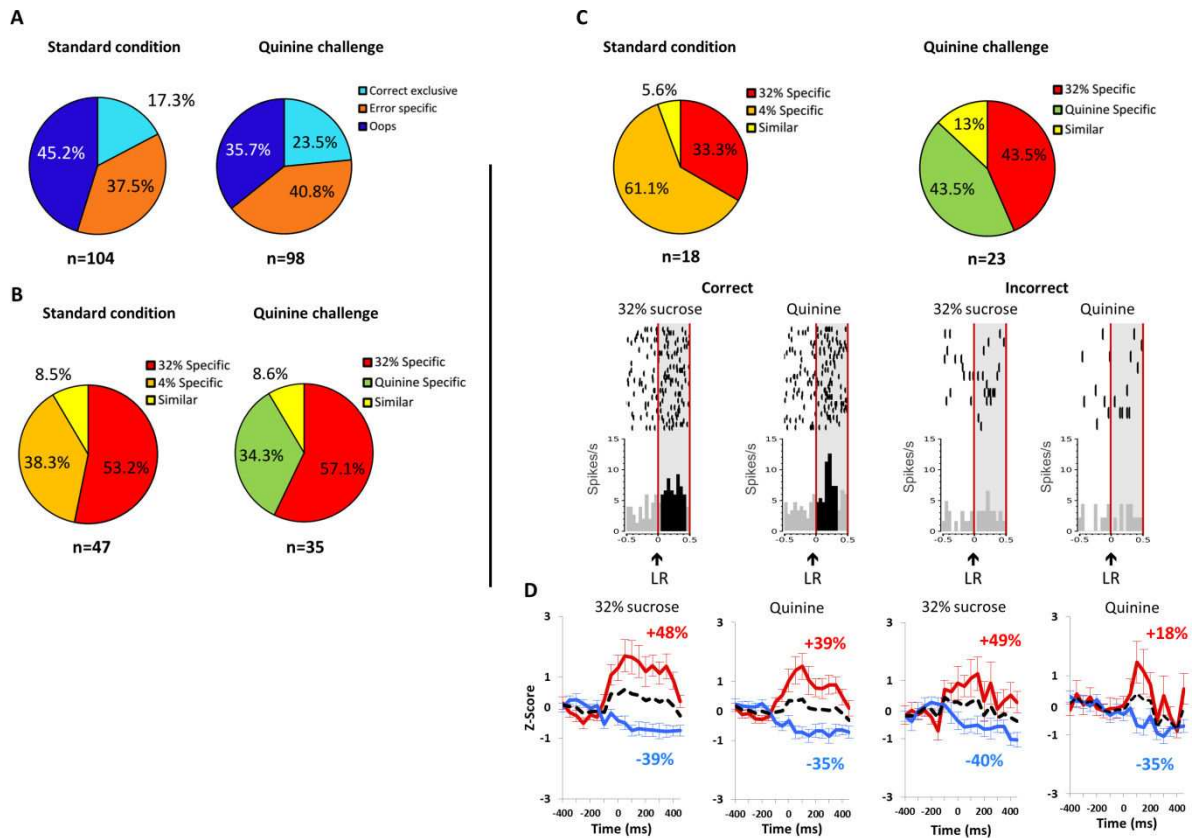
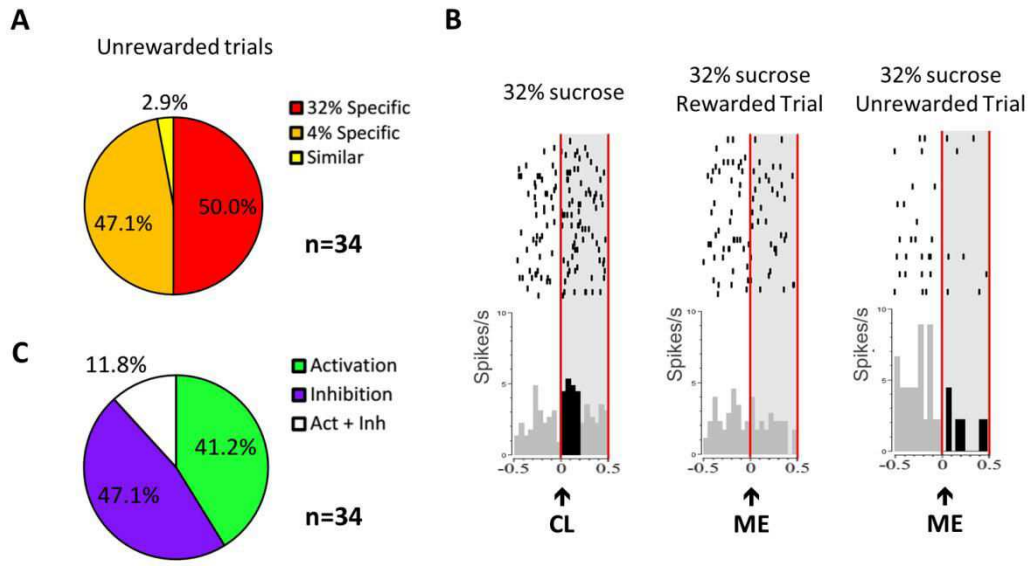


Figure 7 :



IV. INFLUENCE DOPAMINERGIQUE STRIATALE SUR LE CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE DU NOYAU SUBTHALAMIQUE

- RÉSUMÉ -

OBJECTIFS

Lors de la dernière décennie, il a été montré que NST était capable de coder des informations relatives à la récompense, tels qu'un stimulus prédictif de la récompense ou l'obtention de la récompense elle-même (Darbaky et coll. 2005 ; Teagarden et Rebec, 2007 ; Lardeux et coll. 2009 ; 2013, Espinosa-Parrilla, 2013 ; Breysse et coll. soumis). Jusque-là nos études électrophysiologiques portaient sur des modèles animaux sains, or des pathologies comme l'addiction ou la maladie de Parkinson (MP) mettant en jeu une activité dopaminergique dérégulée au niveau du striatum. En effet, lorsque la MP se déclare chez les personnes, le striatum dorso-latéral est très fortement déplété en dopamine (Ehringer et Hornykiewicz, 1960). En plus de la perturbation motrice que cette déplétion induit, la représentation de la récompense est perturbée chez les personnes atteintes de la MP (Lee et Jeon, 2014). Dans un premier temps, afin de mieux comprendre l'origine de ces effets non-moteurs, l'activité du NST a été étudiée chez un modèle de rat parkinsonien. Dans un second temps, nous avons étudié l'activité du NST chez un modèle de rat avec une déplétion dopaminergique au niveau du noyau accumbens (NAc). En effet, il a été mis en évidence que les personnes dépendantes aux drogues d'abus présentaient un niveau très faible d'expression des récepteurs dopaminergiques (D2) au niveau du NAc (Volkow et coll. 1994 ; 1996 ; 2004 ; 2007 ; 2009). De plus, le NAc est connu pour coder les informations liées à la récompense, il est relié au NST via le pallidum ventral (PV) et il est bien connu pour avoir un rôle dans la mise en place d'un comportement motivé. Ainsi, nous avons décidé d'étudier l'influence de la dopamine sur la principale source d'entrées DA dans les GB (striatum dorsolatéral et noyau accumbens) et voir si cela entraînait des changements d'activité au niveau du NST. Il a également été suggéré, à la suite des travaux lésionnels du NST sur la motivation pour l'alcool, que le NST codait la valeur relative de la récompense. L'expérience n°4, ainsi que les travaux d'électrophysiologie effectués jusqu'alors sur le NST (Lardeux et coll. 2009 ; 2013) montrent que quelles que soient les récompenses présentées (sucrose, cocaïne, eau) les neurones du NST codant de manière spécifique chaque récompense vont se répartir de manière équitable. Jusqu'à présent, ces études ne portaient que sur une paire de récompenses, ce qui ne permet pas de faire la distinction entre un codage des récompenses présentes ou sa valeur. Il était donc crucial de répondre à cette question. Afin de tester cette hypothèse nous avons étudié l'activité du NST lors de la présentation, non plus de deux, mais de trois récompenses.

MÉTHODE

Cette expérience se base essentiellement sur la précédente expérience (expérience 4) décrite ci-dessus, à quelques différences près. Par soucis de clarté, nous ne détaillerons que ces différences.

Conditionnement comportemental

Dans la première phase de conditionnement, les rats appuyaient sur le levier ce qui déclenchait un signal sonore pendant 50 ms et l'activation de la pompe pendant 4 s, délivrant 0,1 mL d'une solution de sucrose à 10%. Lorsque l'animal relâchait le levier celui-ci se rétractait. Après l'entrée du museau du rat dans la mangeoire, une période de 5 s s'écoulait avant le début de l'essai suivant, indiqué par la sortie du levier. La session s'arrêtait lorsque l'animal avait obtenu 100 récompenses ou au bout de 30 min. Lorsque les rats avaient obtenu 100 récompenses lors de 3 sessions consécutives, le temps d'attente entre l'appui sur le levier et le signal sonore indiquant que le rat pouvait relâcher le levier, était augmenté passant à 200 ms, 300 ms, 400 ms, jusqu'à 800 ms. Si l'animal relâchait le levier avant le signal sonore (ex : anticipation) il subissait une punition consistant en la rétraction du levier avec extinction de la lumière générale pendant 2 s. La deuxième phase consistait en deux sessions quotidiennes qui s'arrêtaient lorsque l'animal avait obtenu 120 récompenses ou après 30 min. Dans cette phase, on a introduit les stimuli lumineux s'allumant de manière aléatoire 300 ms, 550 ms ou 800 ms après l'appui sur le levier, pendant 100 ms et prédisant la récompense. Dans une session, seul le stimulus lumineux situé à gauche du levier était présenté et associé avec l'obtention de sucrose 32% et dans les deux autres sessions, les stimulus lumineux situés au-dessus (centre) ou à droite du levier étaient également présentés indépendamment pour chaque récompense (sucrose 4% et 10%). Chaque tiers des rats était conditionné dans une règle (ex : G1D2C3, pour lumière récompense (1) si appui levier gauche (G), etc.), suivant la règle du carré latin. Cette alternance a eu lieu tout au long de cette phase. En parallèle, on augmentait le temps d'attente entre la lumière et le signal sonore de 50 ms, à 100 ms jusqu'à 300 ms, après la fin de la lumière.

Dans la phase finale, la session s'arrêtait lorsque l'animal avait obtenu 120 récompenses ou que 30 min s'était écoulées. Dans cette phase, les essais récompensés par du sucrose 32%, 10% et du sucrose 4%, s'alternaient de façon aléatoire. L'animal pouvait donc obtenir 40 récompenses de chaque type. Les paramètres enregistrés étaient le nombre de récompenses obtenues de chaque type, les anticipations réalisées avant le stimulus lumineux, les anticipations réalisées après le stimulus lumineux, la durée de la session, le temps de réaction (temps mis par l'animal à relâcher le levier après le signal sonore), le temps de mouvement (temps mis par l'animal à rejoindre la mangeoire après le relâchement du levier) et la latence entre la sortie du levier et l'appui. Tous les paramètres pouvant être influencés par la récompense prédite ont été analysés séparément pour chaque récompense.

RÉSULTATS PRINCIPAUX

- Le NST est capable d'encoder trois récompenses dans des proportions identiques, suggérant que le NST encode bien la valeur relative des récompenses en étant capable de dissocier les 3 concentrations différentes d'une même récompense, le sucre.
- Lorsqu'on supprime les afférences dopaminergiques du NAc, la proportion de neurones activés vs inhibés augmente pour les événements précédant le relâchement du levier et diminue au moment du relâchement du levier par rapport aux rats contrôles.
- La déplétion dopaminergique ne modifie pas la façon dont le NST code les informations liées aux récompenses.
- Malheureusement, l'ensemble des rats lésés au niveau du striatum dorso-latéral n'ont pu être inclus dans l'étude, soit pour cause de décès, soit à cause d'un mauvais placement des électrodes, soit à cause d'une déplétion dopaminergique insuffisante.

Influence of the Dopamine Accumbens Integrity on Subthalamic Nucleus Reward-Related Activity

ABSTRACT

The subthalamic nucleus (STN) is involved in coding reward properties. However, its stimulation could lead or prevent impulsive behavioural disorders and dysregulation of the dopamine treatment of parkinsonian (PD) patients. These disorders are likely mediated, in part, by modifications of the STN non-motor and reward encoding properties. 1) thus, it is important to better understand the way STN encodes rewards in PD patients. Moreover, STN receives indirect and direct projections from the nucleus accumbens (NAc). This structure is well known in reward encoding and is under the influence of the dopamine (DA). Moreover, in addict persons, dopamine D2 receptors decreased in NAc (Volkow et al., 1994; 1996). 2) in order to better understand the way the STN encodes reward information it is important to study the influence of DA of the NAc on the STN activity. Finally, previous studies suggest that STN encodes subjective value of rewards (Lardeux et al., 2008; 2009; 2013; Breysse et al., submitted). 3) however, these studies deal with only two rewards that cannot allow distinguishing the question if it encodes each available reward or only the preferred *vs* the non-preferred reward. To address these three main questions, STN recordings have been made in DA-depleted rats either in the striatum dorso-lateral (STRdl) or the NAc. These recordings have been also made in a task involving three, instead of only two, rewards. The results show that DA-depletion in the NAc increased the general STN activity (activation/inhibition ratio) compared to the sham rats for most of the task events, while it did not lead to modify the way the STN encodes rewards magnitude, suggesting that DA in NAc is not necessary for the STN to encode reward-related information. The results also showed that STN encodes all the available rewards in the same proportions, suggesting that STN encodes the relative value of each reward since it dissociates 3 different concentrations of a same reward: sucrose. Unfortunately, all STRdl-DA-lesioned animals have been discarded of the results, not allowing to address the first question.

INTRODUCTION

In the classical reward system, motivation and its neurobiological substrate have been largely studied with a principal focus on the various components, the dopamine (DA) meso-cortico-limbic pathway, the nucleus accumbens, ventral pallidum and prefrontal cortex (PFC). However, former studies in rats and monkeys have shown that STN is able to encode reward-related information (Darbaky et al., 2005; Teagarden and Rebec, 2007; Lardeux et al., 2009; 2013, Espinosa-Parrilla et al., 2013; Breysse et al., submitted). These studies strongly suggest that the STN should be considered as part of the reward

circuit (Baunez et al., 2002). In Parkinson's disease (PD), the STN is one of the main targets of deep brain stimulation (DBS) to treat motor symptoms (Benabid et al., 1994). However, STN DBS can produce side-effects (Funkiewiez et al., 2003; Lim et al., 2009; Weintraub et al., 2010), but can also correct those induced by the dopamine treatment given to PD patients (Witjas et al., 2005; 2012). For example, it has been shown that STN DBS reduces addiction to DA treatments in PD patients suffering from dopamine dysregulation syndrome (DDS) (Witjas et al., 2005; Lhommée et al., 2012; Eusebio et al., 2013) and also reduce impulsive control disorders (ICDs) (Ardouin et al., 2006; Lhommée et al., 2012; Eusebio et al., 2013), while others studies report that STN DBS can worsen DDS and ICDs (Houeto et al., 2002; Romito et al., 2002; Smeding et al., 2007; De La Casa-Fages and Grandas, 2012). Thus, since ICDs and DDS seem to involve abnormal reward representation, further studies, are necessary to better understand the role of STN in reward processing in DA depleted patients.

In a second part of this study, the involvement of DA afferences of the nucleus accumbens (NAc) has been studied. Indeed, it has been reported that in addict persons the level of dopamine (DA) D2 receptors was decreased (Volkow et al., 1994; 1996; 2004; 2007; 2009). Moreover, the NAc is linked to the STN through the ventral pallidum and is under the dopaminergic modulation. Since the STN encodes reward properties and the role of the DA D2 receptors depletion in NAc on STN activity is unknown, it was interesting to better understand the role of this part of the reward circuit on the STN activity.

It has been previously suggested that the STN could encode the subjective value of the reward. Indeed, previous work has shown that STN lesion could either increase or decrease motivation of animals for alcohol depending on their individual preference for alcohol (Lardeux and Baunez, 2008). Electrophysiological works done until now have shown that the STN neurons can 1) encode various types of reward (cocaine vs sucrose) (Lardeux et al., 2013), but also a same reward at various concentrations (4% vs 32% sucrose) (Lardeux et al., 2009) 2) adapt their selectivity when replacing an expected reward. These two properties suggest that STN neurons encode the subjective relative value of reward (Lardeux et al., 2009; 2013; Breyse et al., submitted). To date, all these experiments were conducted using only two rewards, which did not allow to make the distinction between a simple reward encoding (e.g. one reward = one neuronal population) and a subjective reward encoding (e.g. encoding of only the preferred vs the non-preferred reward).

In order to answer these three main questions, an electrophysiological study has been done in different pathological model of rats with DA depletions either in the STRdl or the NAc. This study also improved a behavioural task used to set up the expectation of three rewards instead of only two.

MATERIAL AND METHODS

ANIMALS

Lister Hooded male rats (n=12; Charles river, Cologne, Allemagne) were used and kept in pairs in Plexiglas cages (42 x 26.5 x 18.5 cm) in the animal facility with the light on from 8:00 a.m. to 8:00 p.m. They were handled upon arrival to habituate them to contact with the experimenter. In all training and recording sessions of the electrophysiological experiment, the rats had access to water without restriction while their food was limited (12g-15g/day per rat) to keep them motivated. Each day, rats were weighted. At the moment of the surgery the weights range was 380-420g. Once implanted, the rats were placed individually in their cages to prevent them from damaging their headcap. After surgery, they were singly housed to avoid rats to damage their implants. All procedures, animal handling and surgery, were conducted in accordance with and approved by the French Agriculture and Forestry Ministry (decree 87-849).

SURGERY

Electrophysiology: After the rats were trained in the behavioral task and had good and stable behavioral performances, they were anesthetized with a mixture of ketamine (Imalgène 1000; 100 mg/kg i.m.) and medetomidine (Domitor ®, 250 mg / kg i.m.). After the surgery, they received a dose of atipemazole (Antisédan ®, 75mg/kg i.m.) to cancel the effects of medetomidine. Two bilateral, drivable multi-wire electrode bundles of four tetrodes were stereotaxically positioned just above the STN. Coordinates were taken in millimeters at the electrode tip, chosen to target the dorsal limit of the STN AP = -3.7, L = +/-2.4 from the Bregma; DV = -8.15 relative to the surface of the skull above the target point (Paxinos and Watson, 1986). The drivable electrode assemblies lowered vertically at coordinates previously calculated and their support were anchored to the skull with four stainless-steel screws and dental cement. After the surgery, animals have had one week of recovery.

6-OHDA lesion: Lesioned animals (n=4) received a bilateral injection of 6-OHDA hydrochloride (Sigma Aldrich, Lyon, France). The sham control group (n=2) received the vehicle alone (ascorbate solution, 0.1 mg/mL) in the dorsal striatum. NAc-DA-lesioned animals received a bilateral injection of 6-OHDA hydrochloride in the NAc (2 µL per side) at the following coordinates: anteroposterior (AP) = +1.7 mm, lateral (L) = ±1.7 mm, dorsoventral (DV) = -7.5 mm (from skull) according to bregma. The sham control group (n=2) received the vehicle alone (ascorbate solution, 0.1 mg/mL) in the NAc. The infusion was made with a micropump set at a rate of 0.33µL/min to infuse the volume required via a 10 µL Hamilton microsyringe connected by a Tygon tubing fitting to the 30 gauge stainless steel injector needles. One week recovery period was allowed before the animals were again tested daily on the behavioural task and recorded.

APPARATUS

Training and recording sessions took place in two custom-built Plexiglas operant boxes (Med Associates, St Albans, GA). A porcelain retractable lever and three cue lights, one on either side of the lever, were located along one wall. The box was also equipped with a feeder located opposite the lever and comprising one magazine equipped with three cups where the sucrose solutions (32%, 10% or 4%; 0.1 mL per trial) were delivered. A Tygon tubing connected to a 10 mL syringe mounted on a fixed displacement pump (MedAssociates) and connected to each cup allowed reward delivery. One tone generator (3.5 kHz) provided a non-lateralized auditory stimulus. Ambient light (house light) was on at the beginning of the session and turned off at the end of the session or during errors. An interface (MedPC) and a computer controlled the session and collected the electrophysiological signals which were transmitted to a pre-amplifier that was located on the headstage, then to amplifiers (Neuralynx) and to data-acquisition hardware (Datawave Technologies).

BEHAVIORAL PROCEDURE

At the beginning of the session, the house light was turned on and the lever extended. Rats were trained to press the lever for 1 second. Forcing the animal to press the lever and hold it down until the tone, involved inclusion of the motor-related activity of STN in the baseline, thereby allowing to revealing selective neural activity related to other events (light and tone). During this period and after a randomized period (300, 550 or 800 ms) after the start of the lever press, one of the three cue lights was randomly illuminated for 100 ms. A trigger tone was delivered at the end of the 1 sec interval, indicating that the rat could release the lever and the cued reward was delivered (Figure 1). Each cue light (either right, middle or left of the lever) was associated with a specific reward (4, 10 or 32% sucrose) as long as the response was correct (i.e., lever released after the tone). The trials followed for example the rule: left light indicated that 4% sucrose was the reward, middle light indicated 10% sucrose and right light indicated that the reward was 32% sucrose (e.g. G1C3D2, with 1=4% sucrose, 2=32% sucrose and 3=10% sucrose; G=Left, C=middle, D=right), for one third of the rats (n=4). The two other third of rats were trained with the opposite rule following a pseudo-latin square (i.e. G3C2D1 and G2C1D3). Immediately after the rat released it, the lever was retracted and the pump was activated. The detection of the animal's head entry in the magazine after a correct lever release began a 5 s inter-trial interval. Anticipatory lever releases (release before the trigger tone) were not rewarded and led to the retraction of the lever and to the extinction of the house light for 5 s. Each session ended after 120 trials (40 trials with each reward randomly distributed) or if 30 min had elapsed. All behavioral responses were time-stamped through electrophysiological recording system for later analysis of event related neuronal activity.

ELECTROPHYSIOLOGY

The animals were conditioned to perform a cued simple reaction time task with the cue providing

information regarding the reward to be obtained. After training and surgery, each day extracellular activity was recorded.

RECORDING

After one week of recovery following surgery, the rats were returned to training schedule until they reached their level of preoperative performance. Then, they were recorded each day during the behavioral sessions. The recording of neuronal activity began every day before the start of the behavioral session, so that the threshold on the various channels could be determined. All waveforms exceeding an amplitude threshold (1.5 times above the background noise level) were recorded. Since recordings were done with drivable tetrodes, each day the screws moving the tetrodes were turned so that they were moved approximately 30 μm lower (or higher). The aim was to reduce the probability of recording the same neuron and explore more STN neurons. Among the multiple recording sessions the tetrodes have been first moved down, since they were placed at the upper boundary of the STN calculated from the implantation site, and then, moved up once the calculated lower boundary of the STN was reached.

DATA ANALYSES

BEHAVIOURAL ANALYSES

Different behavioural measures, reaction time (RT) (i.e. time taken for the animal to release the lever after the tone) and movement time (MT) (i.e. time taken for the animal to enter the magazine after releasing the lever) were determined. These two measures provided an indication of whether the animals understood the incentive value of the various cue-lights. Optimal discrimination between the two lights and their associated reward should lead to shorter MT and RT for the preferred reward (Hauber et al., 2000). The time spent in the magazine, or consumption time (CT), provided further evidence of reward relative preference. The preferred reward was mostly consumed entirely (with therefore more time spent in the magazine than for the less preferred reward), while the less preferred reward was not always consumed or at least not totally. For each measure, the equality of variance was verified with a Fisher's test. When this was not fulfilled ($\text{test-f} < 0.05$), a logarithmic transformation was performed prior to comparison by analysis of variance (ANOVA) and post-hoc t-test using Statview (SAS Institute, Cary, NC). In order to analyze the interaction between both conditions, ANOVA with two factors (conditions and reinforcers as within subject factors) was performed.

ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSES

Spike sorting was performed off-line using SciWorks clustering software (Datawave Technologies). Analyses were based on binned peri-event firing rates (50-ms bins) obtained for each session. For each event, a peri-event time histogram (PETH), centered on that event, was made with Neuroexplorer. For all rewards, the neuronal response to lever press, cue light, lever release, and magazine entry was analyzed

separately. The responses to the cue light and at the lever release were analyzed separately for correct and incorrect trials (when lever release occurred before the trigger tone). In many cases, more than one waveform shape could be isolated on a single wire. When these waveforms could not be easily separated, they were discarded from the analysis. Autocorrelograms were then constructed for each unit using Neuroexplorer (Nex technologies), and units without 2 ms refractory periods were either rejected or re-sorted. Although a sample of several hundred units was recorded, it is likely that some signals were recorded more than once from the same neuron over the course of the experiment across the different sessions. In this case, to avoid analyzing twice the same neuron in consecutive sessions, waveform of neurons recorded on the same electrode were compared according to the Grossman et al. analysis (Grossman et al., 2008). Briefly, waveforms recorded from the same electrode were considered as originating from different neurons if multivariate ANOVAs comparison across two consecutive sessions showed significant difference with a probability < 0.001 . Otherwise, they were considered as originating from the same neuron and the second recording of this neuron was discarded from the analysis. Finally, to minimize contamination of signals by activity related to previous event, neural response to each event was analyzed across the 400 ms starting at this event and compared with the activity over the 300 ms preceding the event itself. The 300 ms baseline interval was chosen to maximize sampling but also prevent event related activity to collide by using the shortest period between two consecutive events (the lever press and the illumination of the cue light). Analyses were performed according to Teagarden's analysis (Teagarden and Rebec, 2007). Briefly, each peri-event bin was expressed as a z-score based on the mean and SD of the firing rate during the respective basal period of this event. Three or more consecutive bins (± 150 ms) with z scores ± 1.64 SD (95% confidence interval) away from the baseline mean firing rate were considered as activation or inhibition. Finally, for each event, neurons were classified in different categories ("similar" and "specific"). The firing rate of neurons that responded for an event was compared for each reward with a *t*-test on the normalized data. Thus, neurons were "similar" if they responded to one event in a similar manner for both rewards (*t*-test; $P > 0.05$). Neurons were "specific" if they responded to one event for both rewards with significantly higher response to one reward than the other or if they responded exclusively to one reward. For example, one neuron that responded more after the cue light announcing the 32% sucrose than the 4% sucrose was classified as "specific 32% sucrose" at the cue light. The proportions of neuronal subpopulations ("selective 32%" vs "selective 4%" for example) expressed in % were compared using a Chi-square test.

HISTOLOGY

Electrode placement: At the end of the experiment, all rats were sacrificed, and the brains were removed, frozen and cut in coronal sections with a cryostat. Frontal 30- μ m-thick sections of the STN were stained with cresyl violet for assessment of the electrode placement. The lower recording site was identified and reconstruction of the various recording sites was estimated according to the distance covered by the number of screw rotations.

Control of DA lesion: 3H-mazindol binding to dopamine uptake sites. The loss of DA terminals in the striatum was indexed through the extent of DA denervation by analysis of 3H-mazindol binding to DA uptake sites, as described by Amalric et al. (1995). Autoradiograms were generated by apposing the sections to a 3H-sensitive screen for 30 days. Film autoradiograms were scanned and the presence of lesions was determined.

RESULTS

HISTOLOGY

9 out of the 12 animals survived to their surgery. Only 6 of them have been recorded and only 5 had at least one electrode well positioned within the STN (Figure 2A). Only 1 out of the 4 STRdl-DA-depleted animals survived to the surgery, but it was discarded because of the too small STRdl DA lesion (Figure 2B). Thus STRdl-DA-depleted rats were discarded from this study. 3 out of 4 NAc-DA-depleted rats were kept in the analyses (Figure 2B) and 2 out of the 4 the sham rats with electrode within the STN were kept in the analyses.

BEHAVIOUR

After surgery, during recordings, sham rats had associated each light with the sucrose concentration since their **reaction time** (RT) were increased when the sucrose concentration decreased (reward effect: $F_{(1,5)}=55.431$; $p<0.0001$) (Figure 3A). NAc-DA-depleted rats were slower than sham rats (group effect: $F_{(1,5)}=47.2$; $p<0.001$) but also faster as the sucrose concentration increased (reward effect: $F_{(1,5)}=85.213$; $p<0.0001$; interaction time x group: $F_{(1,5)}=4.59$; $p=0.039$; $t=7.71$, $t=17.5$; $p=0.016$, $p=0.0032$, between 4% vs 32% and 10% vs 32% sucrose respectively) (Figure 3A), except between the 4% and 10% sucrose solutions (post-hoc t-test: $t=1.54$; $p=0.2635$). NAc-DA-depleted rats spent less **time in the magazine** after reward delivery than sham rats (group effect: $F_{(1,5)}=63.27$, $p=0.0005$), but both spent increased time in the magazine when the sucrose concentration increased (concentration effect: $F_{(1,5)}=117.945$; $p<0.0001$) (Figure 3B). Concerning the **number of errors**, NAc-DA-depleted rats made more premature lever release **before the light** than the sham rats (group effect: $F_{(1,5)}=11.634$; $p=0.019$), although it remained proportional to the time waited before the light onset (300, 550 or 800 ms) (time effect: $F_{(1,5)}=13.264$; $p=0.0015$) (Figure 3C). Finally, NAc-DA-depleted rats made less errors **after cue light** than the sham rats for all rewards (group effect: $F_{(1,5)}=11.348$, $p=0.0199$) (Figure 3D). Interestingly, both groups exhibited decreased RT as a function of the interval before light onset (time effect: $F_{(1,5)}=50.749$; $p<0.0001$) (Figure 3 E), illustrating motor readiness.

All these results suggest that if NAc-DA-depleted rats could dissociate the different cue lights predicting the rewards, they were less motivated for rewards than sham rats. Moreover, the DA depletion

did not affect motor readiness. However, the fact that NAc-DA-depleted rats made more errors before the light suggests that NAc-DA-depleted rats present motor impulsivity.

ELECTROPHYSIOLOGY

105 neurons were recorded for the sham rats and 244 for the NAc-DA-depleted rats. 80% of the sham rats STN neurons responded to cue light (CL) (84/105), 80% responded to the tone (BM) (84/105), 79% at the lever release (83/105) and 81.9% at the magazine entry (86/105). 60.7% of the NAc-DA-depleted rats STN neurons responded to cue light (CL) (148/244), 61.9% responded to the tone (BM) (151/244), 60.2% at the lever release (147/244) and 59.8% at the magazine entry (146/244).

Regarding activation/inhibition proportions, STN neurons of the sham group were inhibited in 86.9% (73/84) of cases at LP, 81.7% (49/60) at CL, while 54.1% were activated (33/61) at BM and 83.3% at LR (55/66) and 82.5% were inhibited (52/63) at ME (Table 1). For STN neurons of the NAc-DA-depleted rats, 72.3% were inhibited (115/159) at LP, 62.1% were inhibited (59/95) to CL, 63.9% were activated (62/97) to BM, 75% were activated at LR (78/104) and 52.1% were inhibited (49/94) at ME (Table 1). To summarize, whatever the animals' group, their STN neurons were mainly inhibited at the lever press, to the cue light and at the magazine entry. Conversely, the neurons were mainly activated at the trigger tone and lever release. Thus, interestingly, NAc-DA-depleted rats presented a higher STN neuronal activation/inhibition ratio than sham rats. Only neurons at the trigger tone showed an increased activation (Table 1), while the neurons of the NAc-DA-depleted rats at the lever release were more inhibited than sham rats. These results suggest that the dopamine released at the NAc level had a tonic excitatory effect on the STN activity during the holding period (LP, CL and BM), while inhibits the STN activity at the lever release.

For the different neuronal categories, the sham and NAc-DA-depleted rats' specific STN neurons encoded in the same proportion the 3 lights associated with the 3 rewards (29.2% vs 31.7% vs 25% for sham and 32.9% vs 25.4% vs 32.9% for depleted rats; $\chi^2=0.24$ and 0.9, $p=0.62$ and $p=0.34$, $p>0.05$) (Figure 4). The same result was found to the buzzer (BM) (27.4% vs 20.2% vs 31% and 25.6% vs 32.1% vs 31.4%; $\chi^2=0.75$ and 0.41, $p=0.38$ and $p=0.52$, $p>0.05$) (Figure 5). It has also been found that STN neurons in both sham and NAc-DA-depleted rats encoded lever release and magazine entry whichever the reward (Figure 6, only sham rats illustrated). Finally, it has also been noticed that both groups of animals exhibited « Oops » neurons, coding mainly the preferred reward (32% sucrose and 10% sucrose) (Figure 7), suggesting that these specific properties of these neurons are independent of the DA inputs integrity in the NAc.

DISCUSSION

The main results are that, first, the STN can encode three rewards when presented together, but independently of the animals' preference; second, the DA depletion of the NAc increased global activation of the STN and reduced motivation for the rewards, but did not affect the reward encoding properties of the STN.

The first result showing encoding of the three values of reward does not exclude the fact that that STN neurons encode the preferred *vs* the non-preferred reward since preference seems to play a role in the STN ops neurons. The RT and MT measures confirm that the preference for the rewards follow the increasing concentration. Encoding of the 3 concentrations can also include encoding of the relative value of each sucrose solution. If STN neurons encoded only preferred *vs* non-preferred, the STN neuronal subpopulations would respond mainly to the 4% and 32% sucrose). The fact that the former experiments were only using two rewards, but exhibited the same proportions of specialization whatever the rewards used (4% *vs* 32% sucrose, cocaine *vs* sucrose or quinine *vs* sucrose) (Lardeux et al., 2009; 2013; Breysse et al., 2015 submitted) is in favour of an encoding of the reward subjective value. These results also suggest that STN neurons encode the context-related information. Indeed, in this study the STN neurons responded to each reward in the same proportion for all the task events. Thus, regarding the past studies showing adaptation to new context (Lardeux et al., 2009; 2013; Breysse et al., 2015 submitted) and this study showing encoding of all the possibilities encountered by the animals, strongly suggest that one of the STN non-motor role is to encode the context or the situation the animals face. One of the explanations, could be that contextual information comes from prefrontal cortex via the hyperdirect pathway (Schoenbaum and Eichenbaum, 1995a, b; Watanabe et al., 2002; Watanabe and Sakagami, 2007). Another could be that the STN possesses the internal integrative properties to integrate information from frontal cortices and help basal ganglia to select the appropriate action.

The second result showed that the DA depletion did not lead to changes in the reward selectivity of the STN neurons, suggesting that DA signal in NAc is not necessary for the STN to encode reward information. This is in line with the theory that DA is not related to the hedonic properties of rewards but related to the incentive properties of rewards (Di Chiara, 1998; 1999; 2002; Salamone et coll. 1991; 1994; 2002). Thus, it is not surprising that DA depletion in the NAc decreases motivation for the rewards. However, this decreased motivation involved all the rewards presented and not especially one of them. Indeed, NAc-DA-depleted animals had the same differences in behavioural measures (RT and CT) than sham rats, suggesting that they kept the ability to discriminate between the various values of reward, as the sham rats did. Moreover, the motor readiness was not affected by DA depletion in the NAc. These results suggest that, if DA depletion in the NAc leads to a general decreased motivation, it did not change the way the rewarding information is processed.

The increased execution errors (impulsivity) observed before the light onset in the NAc-DA-depleted rats could also reflect a lack of "patience to wait for the stimuli" driven by a decreased motivation to work. This is in line with studies showing that DA depletion in the NAc reduces the

willingness to make costly decisions (Salamone et al., 1994). Curiously, after the light onset, the NAc-DA-depleted rats made less error than sham rats and had tendency to make the same number of errors whatever the reward announced. These results are in line with the longer RT observed. Indeed, more time the animals took to release the lever and less the rats made errors, illustrating their lack of motivation to earn their reward. Interestingly, the lower STN excitation at the lever release could explain the longer RT observed in the behavioural data. Indeed, in regard of the role of STN to inhibit on-going movements, the increased RT for the NAc-DA-depleted rats could be explained by the lesser excitation of the STN, leading to a lesser efficiency in releasing the lever.

The results also showed that DA depletion of the NAc increased the STN activation/inhibition ratio compared to the sham rats STN activity for all the events of the holding period (LP, CL, BM). At the connectivity level, it could suggest that the DA exerts a tonic activation (probably through D1 receptors) on the NAc, during the holding period, which inhibits the ventral pallidum and thus activates the STN. Nonetheless, at the lever release the STN decreased its activation that could be driven by DA depletion through D2 receptors of the NAc that increase its activity phasically at the lever release (Figure 8). However, this circuitry is not that simple and it is known that NAc send projections directly to the STN (Zahm, 2000). Moreover, the NAc sends projections to the VTA, SNc, EP, lateral hypothalamus that are all in connection with the STN. Thus, changes in STN activity could be the sum of all the consequences of DA- NAc projections loss. This hypothetic role of the NAc during the reward expectation phase and its shifting activity during the movement supports the theory that NAc is at the interface between motivation and action (Mogenson et al., 1980) and could suggest that STN is also involved in this function.

Finally, if in our task it seems that the NAc-DA depletion decreases motivation for the different rewards, it has been shown that DA depletion in the NAc does not decrease general motivation for food, but affects the way the animals evaluate the cost/benefit of a rewarded action (Cousins and Salomone, 1994). Thus, NAc-DA depletion appears to set constraints upon which response is selected to gain access to food, altering the relative allocation of responses with different kinetic requirements. Others authors examined whether DA in the NAc core modulates the effects of motivational states on effort-based decision-making. The results demonstrated that, compared to the sham rats, rats with NAc-DA depletion, in a hungry and sated state, had a reduced preference for effortful but large-reward action (Salamone et al., 1994). This finding supports the notion that NAc DA regulates how much effort to invest for rewards. These results also revealed that in both NAc-DA-depleted and sham rats, their preferences for effortful large-reward actions became lower after a shift from a restricted to an *ad libitum* regimen. These findings indicate that NAc DA is not necessarily involved in mediating the effects of a shift in motivational state on decision-making policies (Mai et al., 2012). Another study, testing NAc-DA depletion and examining it, in an instrumental probabilistic choice task, shows that the assessment of within-session reward probabilities and probability discounting across blocks were not altered in rats with NAc-DA depletions, relative to the sham rats. These findings suggest that the capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action seems not to rely on intact DA

transmission in the NAc (Mai and Hauber, 2012). All these results suggest that NAc DA plays a more complex role that simply rules out general motivation.

To conclude, this experiment shows that DA depletion in the NAc could manage the STN activity, but does not modify the way the STN encodes reward-related information. Moreover, our study, as many before, questions if the DA is as important in encoding rewarding properties of stimuli.

REFERENCES

- Amalric M, Moukhles H, Nieoullon A, Daszuta A. (1995). Complex deficits on reaction time performance following bilateral intrastriatal 6-OHDA infusion in the rat. *Eur J Neurosci.* 7(5):972-80.
- Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommée E, Lang AE, Agid Y, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 21(11):1941-6.
- Baunez, C., Amalric, M. and Robbins, T.W. (2002) Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 22(2):562-568.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. (1994). Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 62(1-4):76-84.
- Cousins MS, Salamone JD. (1994). Nucleus accumbens dopamine depletions in rats affect relative response allocation in a novel cost/benefit procedure. *Pharmacol Biochem Behav.* 49(1):85-91.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E. and Apicella, P. (2005) Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport*, 16(11):1241-1244.
- De la Casa-Fages B, Grandas F. (2012). Dopamine dysregulation syndrome after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 312(1-2):191-3.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 137 (1-2): 75-114.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 375 (1-3): 13-30.
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol* 12 (1): 54-67.
- Espinosa-Parrilla JF, Baunez C, Apicella P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Front Comput Neurosci.* 7:175.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Moro E, Benabid AL, Pollak P. (2003). Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:524-30.

- Grossman SE, Fontanini A, Wieskopf JS, Katz DB. (2008) Learning-related plasticity of temporal coding in simultaneously recorded amygdala-cortical ensembles. *J Neurosci.* 28(11):2864-73.
- Hauber, W., I. Bohn and C. Giertler (2000). NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20 (16): 6282-8.
- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. (2002). Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72(6):701-7.
- Lardeux S, Paleressompouille D, Pernaud R, Cador M, Baunez C. (2013) Different populations of subthalamic neurons encode cocaine versus sucrose reward and predict future error. *J Neurophysiol.* 110(7):1497-510.
- Lardeux, S. and Baunez, C. (2008) Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology.* 33(3):634-642.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompouille, D. and Baunez, C. (2009) Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J Neurophysiol.* 102(4):2526-2537.
- Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 135(5):1463-77.
- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodrigues JP, Schrag A, Silberstein P, Tisch S, Evans AH. (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punting after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 16(9):1148-52.
- Mai B, Hauber W. (2012). Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 12(4):719-29.
- Mai B, Sommer S, Hauber W. (2012). Motivational states influence effort-based decision making in rats: the role of dopamine in the nucleus accumbens. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 12(1):74-84.
- Mogenson, G. J., D. L. Jones and C. Y. Yim (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14 (2-3): 69-97.
- Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A. (202). Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17(6):1371-4.
- Salamone, J. D. and M. Correa (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research* 137 (1-2): 3-25.
- Salamone, J. D., M. S. Cousins and S. Bucher (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 65 (2): 221-9.
- Salamone, J. D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of accumbens and striatal dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology (Berlin)* 107:160-174.

- Salamone, J. D., R. E. Steinpreis, L. D. McCullough, P. Smith, D. Grebel and K. Mahan (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 104 (4): 515-21.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995a) Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):733-50.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995b) Information coding in the rodent prefrontal cortex. II. Ensemble activity in orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):751-62.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 20(9):1594-8.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Schlyer D, Hitzemann R, Lieberman J, Angrist B, Pappas N, MacGregor R, et al. (1994). Imaging endogenous dopamine competition with [¹¹C]raclopride in the human brain. *Synapse.* 16(4):255-62.
- Watanabe M, Sakagami M. (2007) Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 17(1):101-9.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S. (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22:2391-2400.
- Teagarden, M.A. and Rebec, G.V. (2007) Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *J. Neurophysiol.* 97(3):2042-2058.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 67:589-95.
- Witjas T, Eusebio A, Fluchère F, Azulay JP. (2012). Addictive behaviors and Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 168(8-9):624-33.
- Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 20(8):1052-5.
- Zahm, D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (1): 85-105.

LEGENDS

Figure 1: Behavioural task. **A:** this diagram illustrates the time elapsing during one trial (black arrow). The rats had to press the lever down for one second. During this one-second period, after a randomized time period (300, 550 or 800 ms) had elapsed, one cue light was switched ON (either left, center or right) for 100 ms, providing information regarding the future reward (e.g: Left light= 4% sucrose; Center= 10% and Right light= 32% sucrose). The rats had to maintain their paw on the lever until the end of the one-second period (i.e. an extra 300ms), that was signalled by a tone. The rewards were then delivered after the rats had withdrawn the lever. Reaction time (RT): time between the trigger tone and the lever release, movement time (MT): time between the lever release and the detection of the rat's nose in the magazine, and consumption time (CT): time spent in the magazine after reward delivery (i.e. from rat's nose detection until withdrawal). **B:** Operant box in which animals were trained and recorded. The box is equipped with three lights, one lever, one buzzer and one magazine with three cups.

Figure 2: Histology, neuronal and waveforms characterization. **A:** Estimation of the placement of the 7 electrodes inside the subthalamic nucleus (STN). Sessions associated with the red track (inside the STN) were kept in the analysis, while those associated with the orange track (outside of the STN) were discarded. AP= -3.12 until -3.96 mm: anteroposterior (AP) levels taken from the atlas Paxinos and Watson (1986). Scale bar = 1 mm. AP, anteroposteriority; STN, subthalamic nucleus. **B:** Left: Cresyl violet staining showing an electrode track inside the STN (delimited by the black dashed line). Scale bar = 500 μ m. Right: Autoradiogram, 3 H mazindol staining showing dopamine depletion in the nucleus accumbens (delimited by the black dotted point). Scale bar = 10 mm. **C:** Distribution of the STN neurons according to their mean firing rate (Hz). Sham: n=105 (left); NAc-DA-depleted: n=244 (right). NAc, nucleus accumbens; DA, dopamine.

Figure 3: Behavioural results. **A:** mean reaction time (RT: time to release the lever after the tone onset in ms \pm SEM) depending on the sucrose concentration (4%, 10% and 32%), for the sham (blue) and NAc-DA-depleted rats (red). **: significant group effect ($p < 0.01$); ###: significant reward effect ($p < 0.001$). **B:** mean consumption time (CT: time spent in the magazine after reward delivery in ms \pm SEM) depending on the sucrose concentration (4%, 10% and 32%), for the sham (blue) and NAc-DA-depleted rats (red). ***: significant group effect ($p < 0.001$); ###: significant reward effect ($p < 0.001$). **C:** mean error number before the light onset (premature lever release) depending on the randomized time to wait before the cue light onset (300, 550 and 800 ms), for the sham (blue) and NAc-DA-depleted rats (red). *: significant group effect ($p < 0.05$); \$\$: significant time effect ($p < 0.01$). **D:** mean error number after the cue light onset depending on the sucrose concentration (4%, 10% and 32%), for the sham (blue) and NAc-DA-depleted rats (red). *: significant group effect ($p < 0.05$). **E:** mean reaction time depending on the sucrose concentration (4%, 10% and 32%) and depending on the randomized time to wait before the cue light onset (300, 550 and 800 ms), for the sham (blue) and NAc-DA-depleted rats (red). **: significant group effect ($p < 0.01$); \$\$\$: significant time effect ($p < 0.001$); ###: significant reward effect ($p < 0.001$).

Figure 4: Responses of the STN neurons to the predictive cue lights (CL). **A and B:** proportion of the neuronal population responding to cue lights (CL) for the sham rats (A, n=84/105) and for the NAc-DA-depleted rats (B, n=148/244) (32% sucrose specific (red), 10% sucrose specific (orange), 4% sucrose specific (yellow) and similar (blue)). **C:** example of one sham rat's STN neuron classified as "similar" and its firing pattern showing decreased activity to CL predicting all rewards. **D:** example of another STN neuron, from one NAc-DA-depleted rat, classified as "32% specific" and its firing pattern showing increased activity to CL predicting 32% sucrose (right), but showing no significant response to CL predicting either 4% sucrose (left) or 10% sucrose (middle). Rasters are centered on the occurrence of the cue light (CL) [time = 0] that lasted 100 ms (2 bins of 50 ms). The cue light (CL) is indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 400 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different from the baseline ([-300: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 5: Responses of the STN neurons to the trigger tone (or buzz marker: BM). **A and B:** proportion of the neuronal population responding to the buzzer for the sham rats (A, n=84/105) and for the NAc-DA-depleted rats (B, n=151/244) (32% sucrose specific (red), 10% sucrose specific (orange), 4% sucrose specific (yellow) and similar (blue)). **C:** example of one sham rat's STN neuron classified as "10% specific" and its firing pattern showing increased activity to BM for 10% sucrose, while showing decreased activity to BM for 4% (left) and 32% sucrose (right). **D:** example of another STN neuron, from one NAc-DA-depleted rat, classified as "32% specific" and its firing pattern showing increased activity to BM for 32% sucrose (right), but showing a lower increased activity to BM predicting either 4% sucrose (left) or 10% sucrose (middle). Rasters are centered on the occurrence of the BM [time = 0] that lasted 50 ms (1 bin of 50 ms). The buzz (BM) is indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 400 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different from the baseline ([-300: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 6: Responses of the STN neurons to the lever release and magazine entry (LR and ME). **A and B:** proportion of the neuronal population responding at the lever release (LR) and at the magazine entry (ME) for the sham rats (A, n=83/105; B, 86/105) (32% sucrose specific (red), 10% sucrose specific (orange), 4% sucrose specific (yellow) and similar (blue)). **C:** example of one sham rat's STN neuron classified as "similar" and its firing pattern showing decreased activity to LR whatever the reward. Rasters are centered on the occurrence of the LR [time = 0]. **D:** example of another sham rat's STN neuron, classified as "32% specific" and its firing pattern showing increased activity only to ME

predicting 32% sucrose (right), but showing no significant change to ME for either 4% sucrose (left) or 10% sucrose (middle). Rasters are centered on the occurrence of the ME [time = 0]. The ME and LR are indicated with a black arrow and the light gray area delimited by the vertical red lines represents the period on which the bins were analyzed [0: 400 ms]. The dark gray bins represent the bins significantly different from the baseline ([-300: 0ms]). Top: rasters plot of spike firing on each trial (each row illustrates one trial), with the top row of dots corresponding to the 1st trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms.

Figure 7: Reward selectivity for the “Oops” neurons. A and B: proportion of the neuronal population responding prematurely at the lever release (LR for the sham rats (A, n=16/105) and the NAc-DA-depleted rats (B, 13/244) (32% sucrose specific (red), 10% sucrose specific (orange), 4% sucrose specific (yellow) and similar (blue)).

Figure 8: Schematic representation of the possible mechanism of DA depletion of the NAc on the STN activity. The arrows represent the anatomic connection between the different structures, their colour represent the nature of the neurotransmitter: glutamate (glue, red), dopamine (DA, orange), GABA (blue). The arrows thickness represents the intensity of the activation (+) or inhibition (-). The (+) and (-) black signs represent the activity resulting of the NAc-DA-depletion, while the orange sign represents the activity before the DA depletion. DA, dopamine; STN, subthalamic nucleus; VP, ventral pallidum; NAc, nucleus accumbens; BG, basal ganglia.

Table 1: Comparison of the main proportion of STN neurons (activated or inhibited) depending of the rat group (DA-NAc-depleted or sham rats) for each event. Activation (+); inhibition (-); ns, non-significant.

FIGURES

Figure 1:

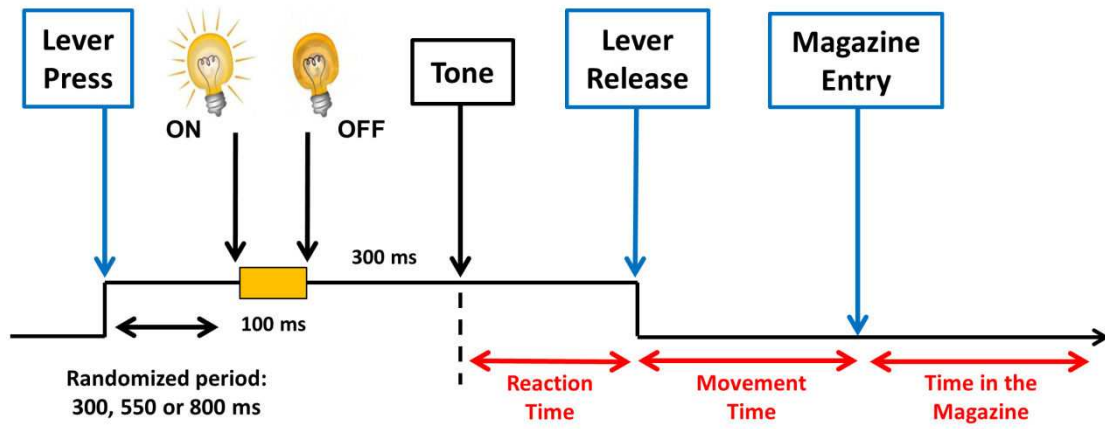


Figure 2:

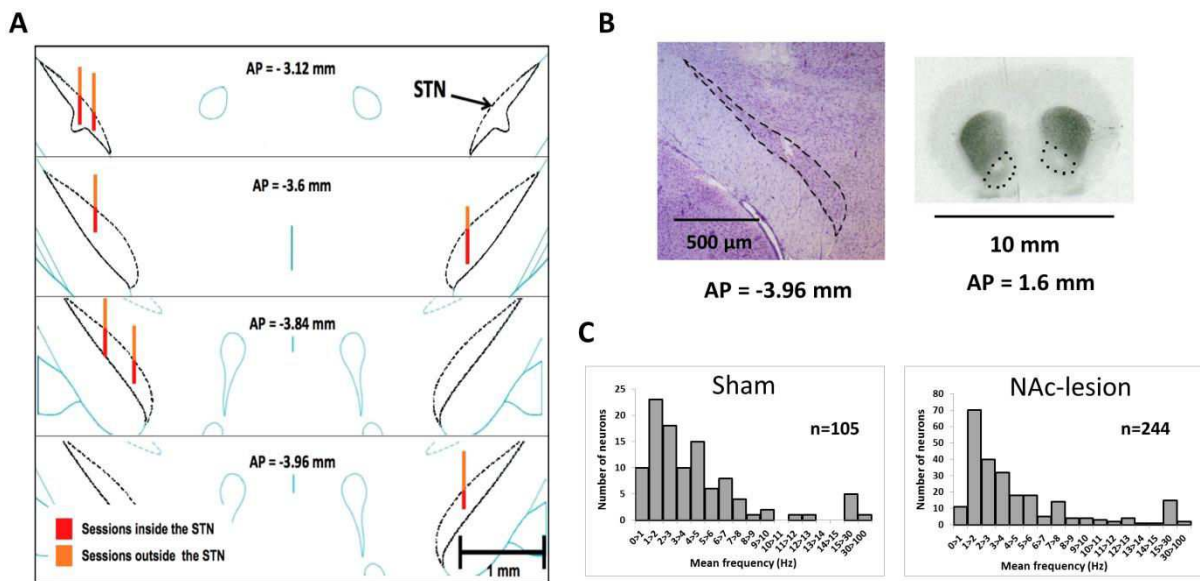


Figure 3:

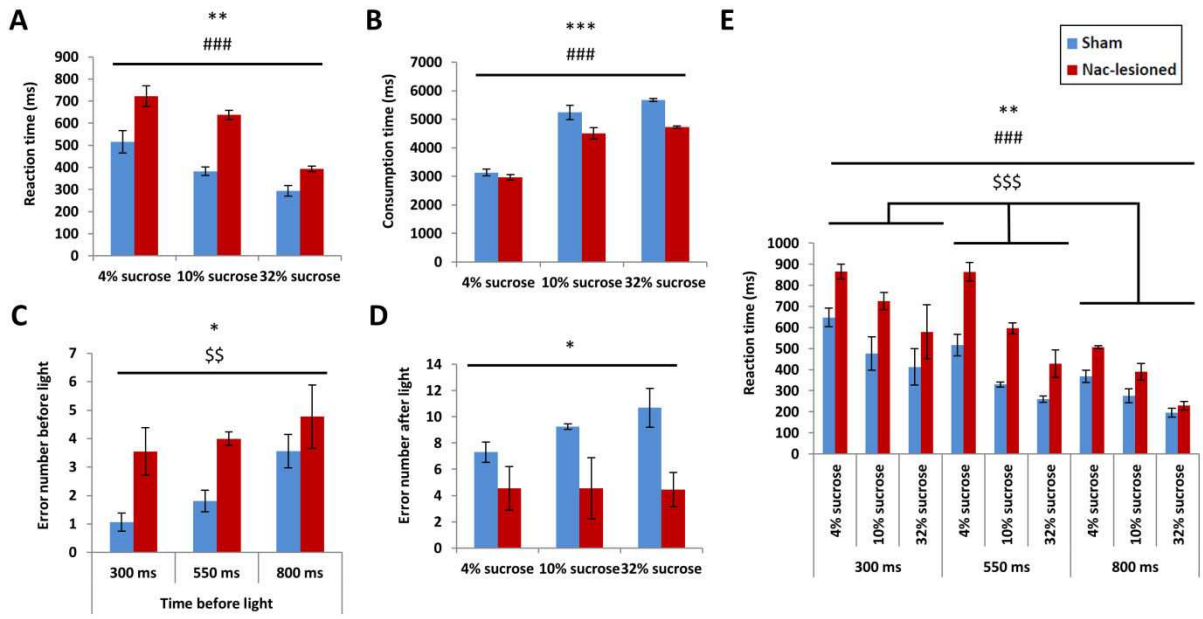


Figure 4:

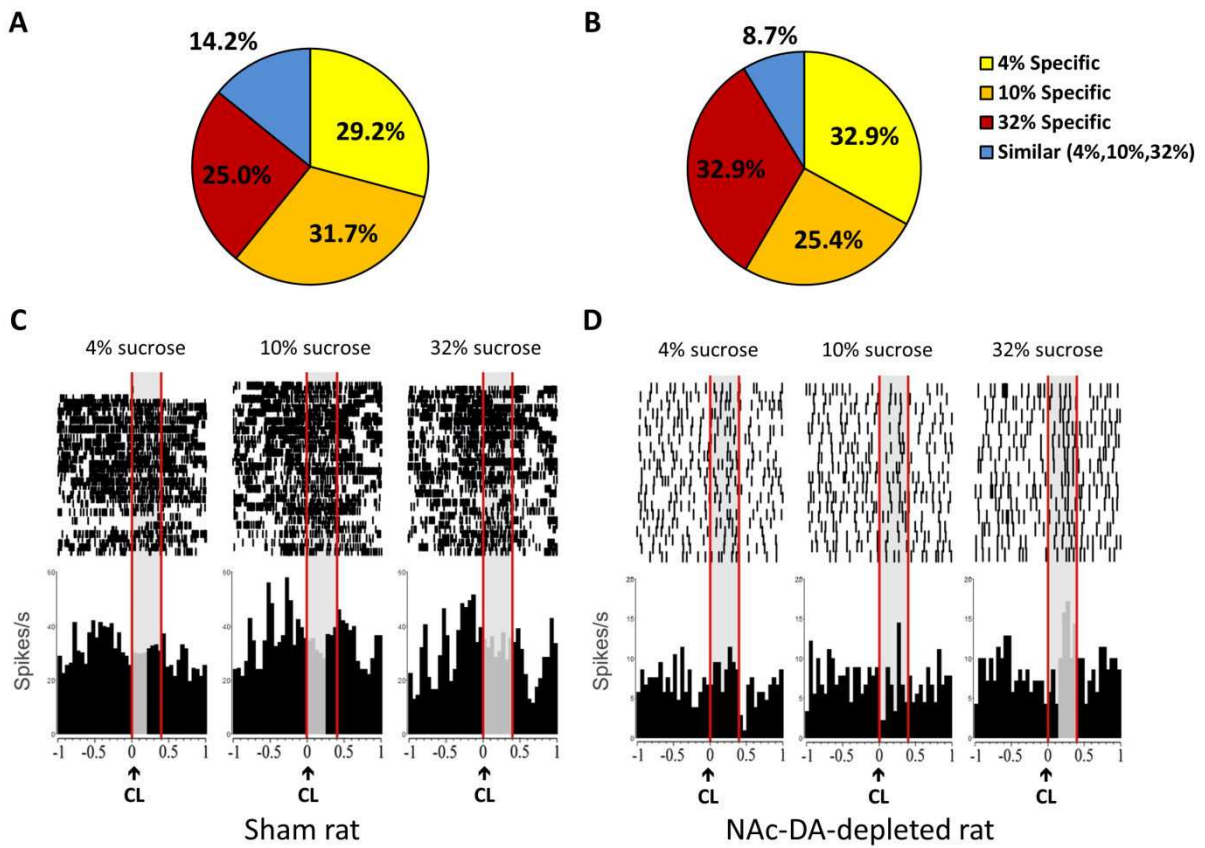


Figure 5:

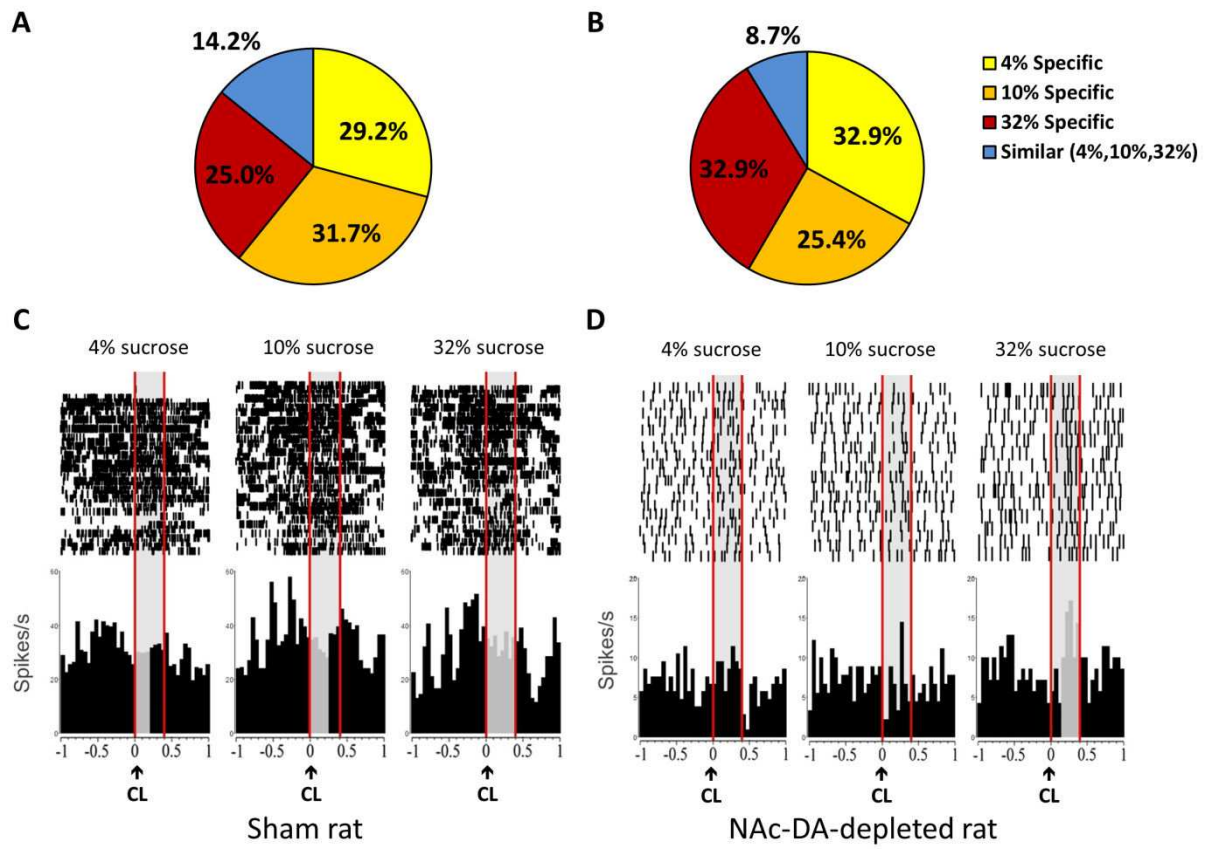


Figure 6:

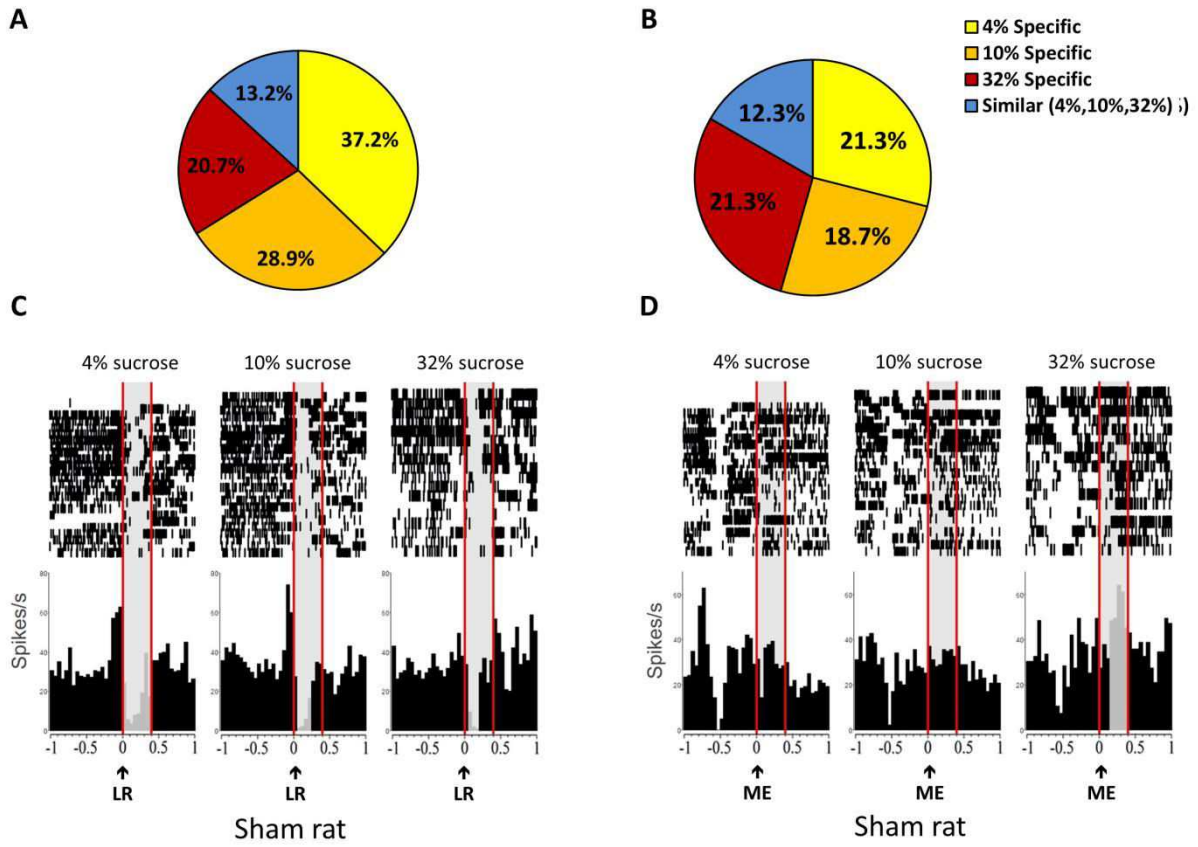


Figure 7:

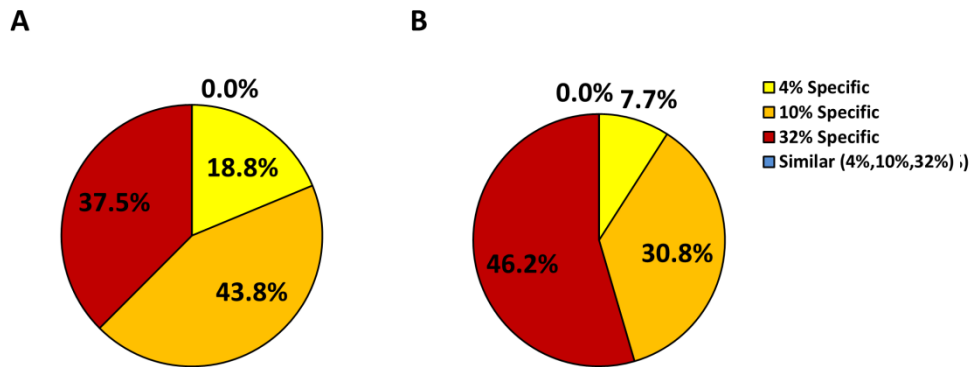
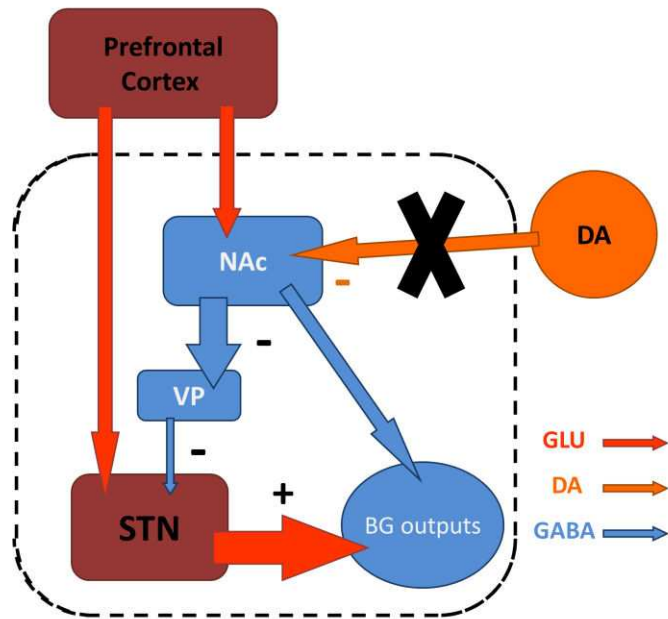


Figure 8:



TABLES

Table 1:

	Events				
	LP	CL	BM	LR	ME
Sham rats	86.9% (-)	81.7% (-)	54.1% (+)	83.3% (+)	82.2% (-)
NAc-DA-depleted rats	72.3% (-)	62.1% (-)	63.9% (+)	75% (+)	52.1% (-)
Chi2 (Sham vs NAc-DA-depleted)	5.13	4.86	36.29	15.66	1.47
P	0.024	0.027	<0.0001	<0.0001	0.23
Effect of DA depletion on general STN activation/inhibition ratio	(+)	(+)	(+)	(-)	ns

DISCUSSION GÉNÉRALE

- Au cours de ce travail de thèse, l'approche comportementale et lésionnelle nous a permis de montrer que la lésion du NST diminue la prise de risque et la compulsivité. En effet, d'une part nous avons vu que la lésion du NST réduisait le nombre d'appuis sur un levier pour obtenir une grande récompense lorsque sa probabilité d'obtention est incertaine et, d'autre part, nous avons vu que la lésion du NST réduit la recherche du jeu pour compenser ses pertes ou « loss-chasing » qui est un facteur majeur dans la mise en place de comportements de jeu pathologique. Ces résultats sont encourageants si l'on pense à l'application de la SHF pour traiter des troubles non-moteurs comme les TOC. Ces résultats soulignent la nécessité d'un contrôle rigoureux du site de l'implantation des électrodes afin de minimiser la diffusion du courant dans les structures adjacentes au NST et notamment la zona incerta.

- L'approche comportementale utilisant la technique de stimulation à haute fréquence (SHF) du NST a mis en évidence qu'elle pourrait avoir un effet curatif sur la prise de drogues opiacées. En effet, nous avons montrés que la SHF du NST permettait de diminuer la motivation des rats pour l'héroïne aussi bien en accès court qu'en accès long et qu'elle permettait également de réduire la prise de drogue d'animaux ayant déjà escaladés leur consommation d'héroïne.

- Dans la dernière partie de ce travail, nous avons enregistré l'activité des neurones du NST chez le rat vigile. Cette expérience nous a permis de montrer que l'activité des neurones du NST est modulée par la valeur de la récompense qu'elle soit positive ou négative. D'une part, nous avons vu que l'activité des neurones du NST s'adapte à l'introduction d'une nouvelle récompense (cf. [revue en annexe](#)). D'autre part, nous avons vu que les neurones du NST pouvaient coder une même récompense de façon différente en fonction du contexte. De manière intéressante nous avons montré que l'adaptation des neurones du NST à une nouvelle récompense se fait sous la forme d'un « reset » c'est-à-dire que lors de l'introduction d'une nouvelle récompense (ici, la quinine) plus des trois quarts des neurones prédisant des récompenses connues (sucrose 4% et 32%) modifient leur sélectivité. Nous avons également vu que les neurones du NST codent également l'erreur d'exécution pour des stimuli positifs et aversifs. Enfin, nous avons montré que les neurones du NST sont capables de coder les omissions de la récompense (cf. [revue en annexe](#)). Enfin, nous avons montré que l'ensemble du codage des informations relatives à la récompense s'effectue en terme de spécialisation de populations de neurones plus qu'en terme d'activation/inhibition.

- Notre seconde expérience d'électrophysiologie montre que le NST est capable d'encoder trois récompenses et ce dans des proportions identiques, suggérant que le NST encode le contexte plutôt que la valeur relative des récompenses. Cette expérience montre également que l'activité globale du NST augmente lorsqu'on supprime les afférences dopaminergiques du NAc, mais que cette déplétion dopaminergique ne modifie pas la façon dont le NST code les informations liées aux récompenses.

1. JEU PATHOLOGIQUE ET NST : LA PRISE DE DÉCISION ET LE CAS PARTICULIER DU « LOSS-CHASING »

Aspects méthodologiques

Dans nos expériences, le rôle du NST dans la prise de décision a été étudié grâce à deux tests comportementaux : l'un mettant en jeu une prise de décision avec incertitude (en jouant sur la probabilité), l'autre faisant appel à un processus de compensation des pertes (« loss-chasing »).

Le test de prise de décision avec incertitude permet d'étudier le choix fait par un animal lorsqu'il a accès à des récompenses de taille différente délivrées avec des probabilités différentes. Ainsi, dans ce type de test, le choix conduisant à l'obtention de la petite récompense est certain (récompensé dans 100% des cas) alors que le choix conduisant à l'obtention de la grande récompense est incertain (récompensé dans 0, 50 ou 100% des cas). Un point important avec ce test, est que la notion de prise de risque est différente de la notion de frustration. En effet, la notion de prise de risque sous-entend l'occurrence d'un facteur aversif (punition physique ou perte personnelle) alors que la notion de frustration induit une perte en rapport avec ce qui était attendu, mais pas une perte personnelle. Ainsi, dans ce test, chaque essais non-récompensé peut être interprété par les animaux comme un événement malchanceux, comme il peut en arriver dans la nature (ex : une source de nourriture s'est tari), mais pas nécessairement comme un risque (ex : un chat rode près de la source de nourriture).

Dans notre deuxième tâche, les animaux travaillaient pour compenser leurs pertes. Cette tâche diffère de la précédente par le fait que l'animal a déjà perdu sa récompense lorsqu'on lui donne la possibilité de faire un choix risqué. Les rats sont des animaux très vifs pour lesquels une attente est difficile. Ainsi, dans une tâche comportementale impliquant une punition, l'introduction d'un délai est souvent choisie (Rivalan et coll. 2011; Winstanley et coll. 2004 ; 2005). Dans cette tâche, il fallait modéliser une perte chez le rat, donc il a été choisi d'utiliser un délai qui va augmenter progressivement, au cours de l'accumulation des pertes. L'animal va prendre un risque réel, qui se présente sous forme d'un temps d'attente plus ou moins long entre deux essais. Chez l'homme différentes études ont montré que la décision de compenser ses pertes pouvait venir d'un mélange de motivations opposées : d'un côté l'inquiétude liée aux pertes déjà cumulées, et de l'autre, l'espoir persistant que le prochain tour permettra de « se refaire » et permettra de combler l'ensemble des pertes cumulées (Lesieur, 1984). Chez l'animal il est néanmoins plus difficile de déterminer les motivations qui entrent en jeu. De plus, dans cette tâche, il est difficile de savoir si les animaux ont bien compris la différence entre les deux choix proposés. En effet, il est difficile de mettre en évidence des différences de temps de réaction ou de mouvement susceptibles de nous fournir des informations sur la préférence des animaux pour tel ou tel choix. Une

façon de vérifier si les animaux avaient bien compris la tâche aurait été de faire du « reversal learning » en inversant la règle de chaque rat pour voir s'ils modifiaient ou pas leur comportement.

Compulsivité... de choix ?

Nos résultats montrent que les animaux lésés au niveau du NST sont moins compulsifs que les animaux sham. En effet, dans l'expérience de « loss-chasing » il y avait 2 niveaux où les animaux pouvaient décider de compenser leurs pertes. Nous avons vu que les animaux lésés abandonnaient plus après le 1^{er} « chase » que les animaux contrôles, illustrant une diminution d'attrait pour le « jeu ». Nous avons également montré que, lorsqu'ils avaient choisi de poursuivre le jeu au 1^{er} niveau, les animaux lésés abandonnaient plus lors du 2^{ème} choix que les animaux contrôles, suggérant, par leur changement de stratégie, une diminution de leur persévération ou compulsivité. Puisqu'il a été rapporté en introduction que le NST jouait un rôle dans le contrôle de l'inhibition, sa lésion entraînant un comportement impulsif (Baunez et Robbins, 1997), mais également compulsif (Baunez et Robbins, 1997), la lésion du NST devrait a priori augmenter la prise de risque. Or, nous avons observé l'effet inverse. Ces résultats soulèvent la question de savoir si toutes les formes de compulsivité se valent. De manière intéressante, nous avons remarqué que la lésion du NST augmente l'impulsivité chez les animaux pour lesquels elle diminue la compulsivité. En effet, chez les animaux lésés nous avons montré que la lésion du NST augmente le nombre de réponses prématurées tels que les relâchements de levier prématurés (tâche de prise de décision) ou les entrées dans la mangeoire prématurées (tâche de « loss-chasing »). Cette opposition d'effet entre impulsivité et compulsivité suggère des implications plus complexes entre l'impulsivité, la prise de risque et l'addiction, que celles supposées jusqu'alors, comme il en a été traité dans la revue d'Eagle et Baunez, (2010). Il est intéressant de noter que la lésion du NST, qui habituellement augmente l'impulsivité d'action, diminue l'impulsivité de choix dans ces tâches de « delay-discounting » (Winstanley et coll. 2005). Pour expliquer ce phénomène il a été suggéré que la motivation des animaux pour la nourriture, connue pour être exacerbée par la lésion du NST, prenait le pas sur l'impulsivité motrice : les animaux les plus motivés acceptant les délais les plus longs (Winstanley et coll. 2005). Notre étude suggère, qu'à l'instar de l'impulsivité, il existe une compulsivité de choix. En effet, jusque-là il avait été montré que la lésion du NST augmentait la compulsivité dans une tâche attentionnelle à 5 choix (Baunez et Robbins, 1997). Les auteurs ont suggéré que la lésion du NST pouvait détériorer l'utilisation des indices environnementaux (ici, visuels) pour guider le comportement vers le but. Ainsi, la lésion du NST induisait une perte attentionnelle qui perturbait la détection de l'illumination d'un des 5 trous. Cette perturbation se manifestait par une mauvaise orientation spatiale des animaux par rapport aux trous vers lesquels ils devaient porter leur attention, contrairement à notre tâche, dans laquelle les animaux se trouvaient nez à nez avec chacune des lumières, suggérant qu'une perte attentionnelle liée à la lésion du NST ne devrait avoir que peu d'effet sur les performances des animaux. Puisque notre tâche met principalement en jeu la sensibilité des animaux à l'incertitude, il paraît normal que la lésion du NST

n'induit pas les mêmes effets que dans la tâche mettant en jeu des processus attentionnels orientés vers le but. De manière intéressante, nos résultats, montrant que la lésion du NST diminue la compulsivité, sont en accord avec des travaux précédents montrant que la SHF du NST peut être utilisée pour corriger des troubles psychiatriques relatifs à la compulsion, comme les troubles obsessionnels compulsifs (Mallet et coll. 2002 ; 2008). Néanmoins, si nos résultats suggèrent que l'inactivation du NST par la SHF pourrait être envisagée pour traiter des troubles compulsifs, le fonctionnement du NST dans la prise de décision reste encore mal compris.

Quel est le rôle du NST dans la prise de décision ?

Nous avons vu en introduction que la prise de décision nécessitait la mise en jeu de plusieurs fonctions cognitives. Le travail exposé dans cette thèse, ainsi que les travaux précédents soulignent l'implication du NST dans la plupart de ces fonctions. En effet, il a été montré que le NST est capable de coder les stimuli prédictifs de la récompense en fonction d'un contexte (codage différent pour une même récompense en fonction de la seconde récompense proposée) et l'obtention de la récompense (Darbaky et coll. 2005 ; Teagarden et Rebec, 2007 ; Lardeux et coll. 2009 ; 2013 ; Breysse et coll. soumis), mais également l'omission de la récompense (Breysse et coll. soumis) soulignant la capacité du NST à signaler l'occurrence d'un gain ou d'une perte. Ainsi, il semble que le NST partage certaines des propriétés des structures mises en jeu dans la prise de décision. Nos résultats obtenus dans l'expérience 1 montrent de manière surprenante que la lésion du NST diminue la prise de risque dans chacune des deux tâches utilisées (tâche probabiliste et jeu pathologique), illustrant l'implication du NST dans la prise de décision.

Dans la tâche de choix probabiliste, la lésion du NST diminue le choix des animaux pour la grande récompense incertaine. Il a été précédemment montré que la lésion du NST augmente l'impulsivité d'action (Baunez et coll. 1995 ; Philipps et Brown, 1999 ; Baunez et Robbins, 1997 ; 1999 ; Ballanger et coll. 2009 ; Aron et Poldrack, 2006). Si dans cette tâche, la lésion du NST semble en effet augmenter les relâchements prématurés lors de l'appui sur le levier central, ces réponses prématurées précédant le choix à effectuer, n'affectent en rien le choix des animaux pour l'une ou l'autre des récompenses. De plus, la lésion du NST n'entraîne pas de diminution des temps de réaction ni des temps de décision des animaux. Il est donc peu probable que l'effet que nous observons soit lié à un effet d'impulsivité motrice. Il existe une autre forme d'impulsivité dite de préparation (Cardinal, 2006) qui est caractérisée par une incapacité à prendre en compte les informations pertinentes pour répondre à une situation. Comme nous l'avons vu plus haut, il semble difficile d'expliquer le choix des animaux lésés en faveur de la petite récompense certaine par un déficit attentionnel. Une autre possibilité est que la lésion du NST rende les animaux plus sensibles à l'incertitude. En effet, nous avons montré que les animaux lésés avaient un index de prise de

risque négatif. Il a également été montré que la lésion du NST augmentait la sensibilité des animaux à l'omission de la récompense (Winstanley et coll. 2005), suggérant une augmentation de sensibilité pour le risque. Une seconde possibilité est que les animaux lésés sont moins sensibles à la taille de la récompense. En effet, dans la condition 100%, si les animaux lésés sont capables de discriminer la taille des récompenses, ils appuient cependant, moins sur le levier pour la grande récompense que les animaux contrôles. Une autre étude, a montré que la lésion du NST peut en effet, moduler l'« affect » des animaux pour différents agents renforçant (Pelloux et coll. 2014), suggérant que la lésion du NST peut jouer à la fois sur la sensibilité au risque et sur la sensibilité à la taille des récompenses. Néanmoins, dans notre expérience de « loss-chasing », les animaux ne travaillent pas pour des récompenses différentes, mais pour rejouer le plus rapidement possible. Le fait que la lésion du NST diminue le choix des animaux pour les choix risqués suggère que la lésion du NST augmente la sensibilité au risque plutôt que la sensibilité à la taille des récompenses. De plus, puisque la lésion du NST augmente la motivation des animaux pour la nourriture (Baunez et coll. 2002), dans notre tâche de choix probabiliste, la lésion du NST aurait dû augmenter la motivation des animaux pour la grande récompense, influençant le choix vers l'option la plus risquée. Ce que nous n'avons pas observé, suggérant que les animaux ne sont pas qu'influencés par la taille de la récompense dans leur choix.

Au niveau neuro-anatomique, il a été montré que la lésion du cœur du NAc, connecté réciproquement au NST, induit une aversion pour les choix risqués chez le rat (Cardinal et Howes, 2005). Ainsi, les rats lésés au niveau du cœur du NAc, montrent une préférence augmentée pour la petite récompense certaine, suggérant que le cœur du NAc contribue à renforcer les comportements dont l'agent renforçant est incertain. Il se pourrait donc que la lésion du NST, par ses connexions avec le NAc, perturbe l'action du NAc dans ces processus de renforcement. Néanmoins, la lésion du NAc montre une augmentation de l'impulsivité de choix, contrairement à la lésion du NST (Pothuizen et coll. 2005 ; Cardinal et coll. 2001), suggérant que le NST et le NAc ne partagent pas exactement les mêmes fonctions. Par contre, ces effets ont été retrouvés au niveau de l'OFC, également connecté au NAc et au NST. En effet, la lésion de l'OFC réduit le choix des animaux pour la récompense incertaine (Mobini et coll. 2002). De plus, il a été montré que la lésion de l'OFC induit une diminution de l'impulsivité de choix (Winstanley et coll. 2004) comme il a été reporté chez le NST, suggérant qu'elle induit une aversion aux conditions risquées et que ces deux structures partagent les mêmes fonctions. Mobini et coll. (2002) ont cependant, montré que la lésion de l'OFC effectuée avant l'entraînement conduisait à favoriser le choix pour des récompenses petites et immédiates. Néanmoins, dans notre étude et celle de Winstanley et coll. (2004 ; 2005), où nous trouvons les mêmes effets des lésions de l'OFC et du NST sur l'impulsivité de choix, les lésions ont été faites après l'entraînement des animaux. Il se pourrait donc que la lésion de l'OFC, effectuée avant l'entraînement des animaux (Mobini et coll. 2002), affecte différemment le choix des animaux pour la petite récompense immédiate, comme il l'a été suggéré dans l'étude de Winstanley et coll. (2004). Enfin, puisque Cardinal (2006) suggère que le délai ou la probabilité d'obtenir une récompense diminue la valence d'une

récompense ; le fait que la lésion du NST diminue l'impulsivité de choix, tout en favorisant le choix pour une récompense certaine, suggère que la lésion du NST empêche la dévaluation de la récompense par les délais alors qu'elle augmente la dévaluation de la récompense par les probabilités.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le NST s'active de manière proportionnelle au degré de conflit (Zaghloul et coll. 2012 ; Fumagalli et coll. 2011) et jouerait également un rôle dans la **résolution des conflits** (Frank, 2006 ; Frank et coll. 2007). En effet, dans le modèle de Frank (2006), l'hypothèse a été faite que le NST permet de « ronger son frein » ou de retenir jusqu'au dernier moment l'action afin de sélectionner l'action la plus adéquate. Ce fonctionnement va dans le sens d'un rôle du NST dans la résolution des conflits, suggérant que le NST permet de gagner du temps pour prendre une décision adaptée (Cavanagh et coll. 2011). Dans notre tâche de choix probabiliste, il est difficile de savoir quel sera le choix effectué par les animaux puisque aucun des choix proposés n'est désavantageux. Cependant, dans notre tâche de « loss-chasing », le meilleur choix est de ne jamais tenter de compenser ses pertes. En effet, il est plus avantageux d'attendre 4s entre chaque essai lors du 1^{er} « chase » afin d'obtenir le plus rapidement la totalité des récompenses, que de se risquer dans le 2^{ème} « chase », où l'attente peut aller jusqu'à 16s. Puisque le NST est censé favoriser les choix les plus adaptés, il est donc surprenant que les animaux avec une lésion du NST s'orientent vers le choix le plus avantageux. Chez l'homme, dans une tâche de « loss-chasing », il a été montré que la décision de « quitter » était associée à une activation du cortex cingulaire antérieur dorsal, du striatum et de l'insula bilatérale, alors que la décision de « continuer à jouer » était associée à une activation au niveau du PFC médian et du cortex cingulaire antérieur subgenual (Campbell-Meiklejohn et coll. 2008). La décision de « quitter » mettrait en jeu des régions corticales associées à l'anxiété et au conflit, alors que la décision de « continuer à jouer » met en jeu des régions corticales impliquées dans la motivation pour des récompenses. Un point important est que le NST est connecté à chacune de ces aires corticales, puisque la lésion du NST diminue la prise de risque, il est possible que le NST participe au réseau formé par le mPFC et le sgACC promouvant les décisions risquées.

L'ensemble de ces données suggère que le NST fait partie d'un réseau principalement constitué du NAc et de l'OFC, contribuant à favoriser les choix risqués et incertains. La disparition du NST au sein de ce réseau suffirait à faire pencher la balance vers une préférence pour les récompenses non risquées et ceci, probablement en augmentant la **sensibilité** des animaux **pour le risque**.

Puisque la lésion du NST diminue la **prise de risque**, cela suggère que le NST intact favorise la recherche du risque. Or, le rôle moteur classique du NST est de freiner le comportement, ce qui n'est pas nécessairement compatible avec un rôle du NST dans la recherche du risque. Néanmoins, cela peut être expliqué suivant l'hypothèse du « switching » proposée par Hikosaka et Isoda (2010). Cette hypothèse suggère que le NST participe à un réseau neuronal spécifique, favorisant le changement de comportement

ou « switching ». Ces travaux se basent principalement sur le fait que le NST inhibe les actions en cours (Aron et Poldrack, 2006 ; Aron et coll. 2007). L'activation du NST pourrait ainsi participer à la mise en place de comportements risqués. Dans la nature, ces comportements permettent l'exploration afin d'augmenter le territoire et les ressources disponibles, au risque de rencontrer des concurrents ou des prédateurs. Si l'implication fonctionnelle et électrophysiologique du NST dans le codage de la prise de risque reste à déterminer, nos résultats comportementaux et lésionnels sont en accord avec une hypothèse du NST comme potentialisateur des comportements risqués. De plus, cette hypothèse pourrait expliquer, en partie, pourquoi l'inactivation du NST restaurerait les pertes de contrôle sur le comportement comme la dépendance aux drogues ou le jeu pathologique, faisant de l'inactivation du NST une potentielle voie d'action thérapeutique.

Quelles incidences pour la SHF du NST et de la ZI ?

Nous avons également montré que les lésions du NST et de la ZI avaient un effet opposé sur la prise de risque et la compulsivité des animaux. Sur le plan moteur, la SHF de ces deux structures semble avoir des effets similaires. Il a ainsi été rapporté que la SHF de la ZI pouvait avoir les mêmes voire, de meilleurs effets que la SHF du NST sur des troubles moteurs. En effet, il a été montré que chez des patients parkinsoniens, la SHF de la ZI permettait une diminution plus importante des tremblements de repos et des bradykinésies que la SHF du NST (Plaha et coll. 2006). De plus, chez des patients atteints de sclérose en plaque, qui pour plus de la moitié vont développer des tremblements, il a été montré que la SHF de la ZI pouvait diminuer les tremblements des membres liés à la maladie (Nandi et coll. 2002). Une autre étude a montré, chez le rat sain et « parkinsonien » (lésion unilatérale par injection de 6-OHDA dans la SNc), que la SHF du NST ou de la ZI entraînait une diminution similaire de l'activité métabolique au niveau de la SNr, suggérant une inactivation par la SHF de ces deux structures de sortie des GB, permettant le rétablissement des mouvements normaux (Benazzouz et coll. 2004). D'autres études portent sur le tremblement essentiel, une maladie caractérisée par un tremblement qui se déclare lors de gestes précis, contrairement aux tremblements qui ont lieu au repos dans la MP. D'autres études suggèrent que la SHF de la ZI était plus efficace que la SHF du NST sur les troubles moteurs (Blomstedt et coll. 2011) et que la SHF de la ZI permettait également la suppression à long terme du tremblement essentiel (Fytagoridis et coll. 2012). Ces auteurs ont également montré que chez des patients parkinsoniens, la SHF de la ZI réduisait les tremblements de repos, les bradykinésies et la rigidité des membres (Blomstedt et coll. 2012). Cependant, encore peu d'études se sont intéressées aux effets non-moteurs de la stimulation de la ZI. Une étude a montré que la SHF de la ZI pouvait améliorer l'anxiété et la dépression chez des patients parkinsoniens (Burrows et coll. 2012), alors qu'une autre a rapporté qu'à la fois la SHF du NST et de la ZI pouvaient conduire à des complications psychiatriques telles qu'irritabilité et insomnie (Merello et coll. 2009). D'autres études rapportent que la SHF du NST est plus efficace que la SHF des

structures alentour pour traiter les symptômes moteurs de la MP (Welter et coll. 2014). Sur l'aspect non-moteur, de récentes études rapportent des résultats contradictoires. Certains prônent que la SHF de la ZI est responsable des effets thérapeutiques de la SHF (Cooper et coll. 2014), alors que d'autres suggèrent que la SHF du NST est la plus efficace (Welter et coll. 2014). Cette dernière étude, portant sur un nombre plus important de patients, suggère que les effets secondaires liés à la SHF du NST seraient majoritairement dus à la chirurgie elle-même (Welter et coll. 2014). Dans une autre étude mettant en jeu une tâche de choix probabiliste, il a été montré que la SHF du NST améliorerait les performances des patients parkinsoniens (Halbig et coll. 2004). A contrario, une autre étude a montré que la SHF du NST dégradait les performances dans ce même type de tâche (Coulthard et coll. 2012). Cependant, dans cette seconde étude, les électrodes de stimulation se trouvaient dans la partie postérieure du NST et dans la région caudale de la ZI. Ainsi, les effets négatifs observés dans cette tâche lors de la SHF de la ZI permettrait d'expliquer cette différence et sont en accord avec nos résultats retrouvés à lors de la lésion de la ZI.

Les résultats de notre étude viennent soutenir le fait que le NST semble être la structure la plus prometteuse dans le traitement des symptômes non-moteurs de la MP. Nos résultats suggèrent également que les effets secondaires de la SHF seraient dus à une action de la SHF sur la ZI. Des travaux portant sur la modélisation de la diffusion des courants de la SHF du NST rapportent qu'il existe bel et bien une possible diffusion des courants vers la ZI (McIntyre et coll. 2004a). Ainsi, nos résultats suggèrent que ces effets non moteurs de la SHF du NST seraient dus à un positionnement des contacts de stimulation trop proche de la limite postérieure du NST, entraînant la diffusion des courants au-delà du NST et particulièrement dans la ZI.

Conclusion

D'une part, ces résultats montrent que le NST est impliqué dans la prise de décision et la prise de risque. En effet, la lésion du NST diminue la prise de risque dans une tâche comportementale impliquant une prise de décision liée à l'incertitude, suggérant que le NST favorise la prise de risque et les choix incertains. La lésion du NST diminue également la prise de risque dans les comportements de compensation de pertes (« loss-chasing »), suggérant que le NST peut être une cible thérapeutique chez les personnes ayant développé un comportement de jeu pathologique.

D'autre part, puisque la lésion du NST réduit la compulsivité lors d'un choix, ces résultats sont en accord avec les travaux montrant que la SHF du NST peut être utilisée pour soigner des maladies psychiatriques liées à un trouble du contrôle de la compulsivité comme les troubles obsessionnels compulsifs. Le fait que la SHF du NST puisse réduire les troubles compulsifs suggère également une

possible application de la SHF du NST pour soigner d'autres troubles du contrôle des compulsions comme peuvent l'être les addictions aux drogues d'abus (Pelloux et Baunez, 2013).

Enfin, ces résultats suggèrent que les effets secondaires non-moteurs observés lors de la SHF du NST chez des patients parkinsoniens ne sont pas directement liés au NST, mais sont dus à l'inactivation de la ZI, à cause d'un placement des électrodes de SHF trop proches de la ZI.

2. ADDICTION : INFLUENCE DE LA STIMULATION PROFONDE À HAUTE FRÉQUENCE DU NST SUR LA PRISE D'HÉROÏNE

Aspects méthodologiques

Le modèle d'escalade de prise de drogue est un modèle qui permet d'étudier les phénomènes de consommation de prise de drogue retrouvés chez les personnes dépendantes. En effet, en accès long (6h et au-delà) ce modèle permet d'induire une escalade de la consommation de la drogue qui permet de modéliser chez l'animal la perte de contrôle de la prise de drogue, qui a lieu chez les individus dépendants chez l'homme. Ce modèle permet également de mesurer les phénomènes d'extinction et de rechute. Dans notre expérience, nous avons testé l'effet de la stimulation à haute fréquence (SHF) sur le phénomène de rechute à l'héroïne. Nous avons donc testé la SHF du NST dans une procédure de ré-escalade, c'est à dire, lorsque des animaux ayant escaladé une première fois, puis mis en sevrage, ont été confrontés à la drogue une seconde fois.

Nous avons également utilisé un test de ratio progressif qui permet d'avoir une bonne idée de la motivation des animaux pour les drogues. En effet, celui-ci permet de mesurer l'effort maximal que l'animal est prêt à fournir pour une même récompense (Hodos, 1961), ce qui permet d'étudier les phénomènes de recherche de la drogue. Ce test permet donc de mesurer la « puissance » renforçante d'une drogue. En effet, si une récompense est très renforçante l'animal atteindra un point de rupture beaucoup plus élevé que pour une récompense moins renforçante. L'avantage de ce test est qu'il peut être utilisé pour les récompenses naturelles et les drogues d'abus. Par contre, l'augmentation du nombre d'appuis entre deux ratios consécutifs (i.e. le nombre d'appuis requis pour obtenir une récompense) dépend de la récompense et des études. Par exemple, dans nos études, l'augmentation du nombre d'appuis se fait de dans un premier temps de 1 en 1, puis de 10 en 10 à partir du ratio 50. Un des problèmes de ce test avec les drogues d'abus, est que l'animal est rapidement sous l'influence de la drogue, il n'est donc pas impossible d'observer des effets qui soient liés à l'état physiologique provoqué par la drogue.

La stimulation à haute fréquence : une inactivation réversible

Dans notre expérience de SHF du NST, nous avons choisi les paramètres de stimulation adaptés pour chaque animal. En effet, le premier jour nous avons évalué pour chaque animal à quelle intensité les dyskinésies étaient déclenchées, ce qui nous a permis de valider l'efficacité de la stimulation et d'en déterminer le seuil de déclenchement des dyskinésies. Ensuite, nous avons réglé l'intensité de stimulation juste au-dessous du seuil de déclenchement des dyskinésies, afin d'avoir une stimulation efficace sans avoir d'effets moteurs qui pourraient interagir avec les performances des animaux (Darbaky et coll. 2003). Concernant les effets de la SHF, si la façon dont elle marche reste encore débattue, il a été montré que la SHF du NST réplique en partie les effets de la lésion sur les processus motivationnels pour la nourriture et la cocaïne (Baunez et coll. 2005 ; Rouaud et coll. 2010). De plus, chez les personnes atteintes de la

maladie de Parkinson où le NST est hyperactif, le fait que sa SHF rétablisse des mouvements normaux suggère que la SHF a un effet inhibiteur sur le NST. Nos résultats vont dans ce sens et montrent que la SHF diminue à la fois la consommation et la motivation des animaux pour l'héroïne. Il a été montré d'autre part que la lésion du NST diminue la consommation et la motivation pour l'héroïne (Slone-Murphy et coll. en préparation). Dans le cadre des processus motivationnels, il semble donc que la SHF a les mêmes effets qu'une inactivation du NST pour différentes drogues. De plus, dans l'expérience d'auto-administration nous montrons qu'après des périodes de SHF OFF, les animaux rétablissent un comportement d'escalade pour l'héroïne, jusqu'à la reprise de la SHF ON pendant laquelle les animaux réduisent à nouveau leur consommation. Ces résultats suggèrent que son action est réversible. La question reste entière sur les effets qu'aurait la SHF du NST sur la consommation d'héroïne à long terme et pourrait faire l'objet d'une future expérience.

Motivation secondaire ?

Nous avons montré que la SHF du NST réduit la **consommation** des animaux pour l'héroïne, comme le fait la lésion du NST (Slone-Murphy et coll. en préparation). En effet, les performances des animaux en renforcement continu (FR1) lors des accès courts à l'héroïne reflètent la motivation primaire (ou consommation) des animaux. C'est en effet une tâche très facile qui ne demande pas d'effort aux animaux. Cependant, la durée de la session étant assez longue (3 heures), il n'est pas impossible de penser que si les performances étaient mesurées sur un temps plus court, comme il est d'usage dans de précédentes expériences utilisant la cocaïne (Baunez et coll. 2005 ; Rouaud et coll. 2010) elles pourraient ne pas montrer de différence sur la consommation (Ahmed et Koob, 1998). Néanmoins, la mesure de la consommation se faisant lorsque les animaux ont stabilisé leurs performances, on peut considérer avoir un bon reflet de la motivation primaire.

Nous avons également montré que la SHF du NST diminue le point de rupture dans le test de ratio progressif, suggérant une diminution de la motivation des animaux stimulés pour l'héroïne. Cependant, un des prérequis essentiels afin de pouvoir interpréter les résultats de ces tests est de savoir si la motivation primaire n'est pas affectée. Or, le fait d'observer des effets sur la consommation ne nous permet pas de bien dissocier les effets liés à la motivation. Puisque des résultats similaires ont été retrouvés pour l'héroïne dans une étude testant les effets de la lésion du NST (Slone-Murphy et coll. en préparation), on peut donc penser que la diminution des motivations primaires et secondaires induites par l'inactivation du NST est une particularité de l'héroïne. En effet, l'héroïne a pour particularité de jouer à la fois sur le système DA, lié à la motivation incitatrice pour différentes récompenses, impliquée dans la mise en place de la dépendance, et à la fois sur les récepteurs opioïdes, responsables de l'aspect hédonique des récompenses. Cette double action pourrait expliquer, en partie, que la SHF joue sur ces deux processus en réduisant la motivation des animaux pour la drogue tout en réduisant l'efficacité des

récepteurs aux opioïdes.

Il a également et récemment été montré que la lésion du NST réduisait les réponses hédoniques des animaux pour le sucre (Pelloux et coll. 2014), suggérant que la lésion du NST diminue l'affect des animaux pour des récompenses. Il serait donc possible que la SHF du NST ait un impact sur le plaisir et les réactions qui le reflètent. Ainsi dans notre expérience, la SHF du NST, inactivant le NST, pourrait diminuer le plaisir lié à la prise d'héroïne, expliquant la diminution de sa consommation.

Puisque le NST est une structure motrice et que sa SHF rétablit des mouvements moteurs normaux chez des personnes atteintes de la MP, il est logique de penser que sa SHF pourrait induire des effets locomoteurs, malgré le réglage de la SHF sous le niveau de déclenchement des dyskinésies. Afin de vérifier d'éventuels effets moteurs de la SHF sur le NST, nous avons mesuré l'activité locomotrice induite par la SHF pendant 15 minutes, avant le début de chaque procédure d'auto-administration de drogue, afin de ne mesurer que l'influence de la SHF. Nous n'avons pas mis en évidence d'influence de la stimulation sur l'activité locomotrice. De plus, nous avons vérifié que l'activité motrice des animaux était dirigée vers l'injection de drogue. Pour cela, les animaux avaient accès de manière libre et illimitée à un levier inactif pendant l'auto-administration de drogue. L'absence de différence entre le nombre d'appuis sur les différents leviers dans les conditions SHF OFF vs ON a montré que la SHF n'entraîne pas de diminution des appuis sur le levier donnant accès à la drogue. Nous pouvons donc affirmer que l'effet de la SHF du NST sur la consommation des animaux et le travail à fournir pour l'héroïne, n'est pas dû à une diminution d'activité locomotrice ou encore à une activité locomotrice aspécifique.

Comment fait-il ?

Le NST est bien placé au sein de la boucle limbique des GB pour recevoir des informations corticales et réguler l'activité des structures de sortie (Turner et coll. 2001). Il reçoit en effet des afférences du core du noyau accumbens (NAc) directes et indirectes via le pallidum ventral (PV), ainsi que des afférences du cortex préfrontal (PFC) : trois structures impliquées dans le traitement des informations liées à la récompense et impliquées dans la mise en place de la dépendance. Il serait donc possible que les effets de la SHF du NST passent par ces différentes structures.

Le NAc est impliqué dans la régulation des processus motivationnels. En effet, le core est impliqué dans l'influence de l'association stimulus-récompense sur l'action dirigée vers le but et dans l'évaluation du résultat de l'action instrumentale (Parkinson et coll. 1999 ; Ito et coll. 2000 ; Corbit et coll. 2001 ; Ito et coll. 2004). D'autre part, dans un protocole de renforcement de second ordre pour l'héroïne, la lésion du core du NAc induit une baisse de performance lors de l'acquisition de ce comportement (Hutcheson et coll. 2001). Ces résultats suggèrent que le core régule certains aspects motivationnels liés à la prise d'héroïne. Il serait donc possible que les effets motivationnels liés à la prise

d'héroïne passent par le NST qui possède des projections réciproques avec le core du NAc et que l'inactivation du NST par la SHF, inhibe ces effets en inhibant le core du NAc. Cependant, si le NST reçoit des afférences du NAc originaires du core, il a été montré que la lésion du NST ne reproduit pas exactement les mêmes effets motivationnels de la lésion du core. En effet, la lésion du core augmente le choix pour une petite récompense délivrée immédiatement plutôt que d'attendre un délai pour obtenir une plus grosse récompense dans le test de « delay discounting » (Cardinal et coll. 2001) alors que la lésion du NST a l'effet inverse (Winstanley et coll. 2005). Les effets observés par l'inactivation du NST sont donc parfois opposés à ceux de l'inactivation du core, suggérant que le NST n'est pas simplement une structure relayant les informations qui lui sont adressées par le NAc. La relation entre NAc et NST sur le traitement des processus motivationnels ne serait donc pas aussi directe que ne le laisse présager leurs connexions anatomiques. Concernant la prise de drogue, le core semble jouer un rôle critique dans les processus d'acquisition du comportement d'auto-administration. En effet, la lésion du core diminue la consommation d'héroïne lors de l'accès court par rapport aux rats contrôles (Alderson et coll. 2001). Il a également été montré que la SHF du NAc réduit la recherche d'héroïne chez des animaux ayant précédemment escaladés leur consommation d'héroïne et qu'elle entraîne une augmentation de la protéine CREB et réduisait la synthèse de delta-FosB (facteur de transcription impliqué dans la mise en place de la dépendance aux drogues) dans le NAc (Guo et coll. 2013), suggérant que la SHF agit au niveau génétique en bloquant la mise en place de la dépendance à l'héroïne. Néanmoins, la question reste entière quant à la spécificité du rôle de la SHF sur l'expression de facteurs de transcription aussi spécifiques. Au niveau de la rechute, il a été montré que les récepteurs au glutamate et à la DA (D1) dans le core, étaient également nécessaires à la recherche d'héroïne dans un protocole de ré-escalade induite par le contexte (LaLumiere et Kalivas, 2008 ; Bossert et coll. 2009). Ainsi, dans notre expérience de ré-escalade, les effets curatifs de la SHF du NST pourraient là-encore passer par un effet sur le NAc. Il est important de noter d'ailleurs que les modifications d'expression de c-Fos induites par la cocaïne dans le NAc sont atténuées par la SHF du NST (Hachem-Delaunay et coll. 2015).

Le NST est également fortement connecté avec le pallidum ventral qui est également impliqué dans la motivation. Le PV, tout comme le NST, reçoit des afférences du core du NAc et envoie des afférences à l'hypothalamus latéral, au thalamus et aux structures de sortie des GB. Cependant, les études concernant l'implication du PV dans les processus motivationnels ne séparent pas le PV ventro-médian et dorso-latéral, il est donc difficile de savoir quels peuvent être les rôles de la région dorsolatérale qui est connectée avec le NST. Néanmoins, il a été suggéré que puisque la majorité des neurones du PV étaient directement influencés par le NST, que le NST est fortement impliqué dans la régulation de l'activité des neurones du PV (Turner et coll. 2001). De plus, ces auteurs suggèrent que l'activation des neurones du PV par le NST serait modulée par la dopamine. En effet, *in vitro*, la stimulation du NST n'est efficace sur les neurones du PV que s'ils sont déjà dépolarisés par la DA (Lavin et Grace, 1996 ; Turner et coll. 2001). La SHF du NST pourrait donc avoir un effet sur la motivation pour l'héroïne via l'augmentation de DA

déclenchée par la prise d'héroïne. Or, sachant que la lésion du PV diminue l'auto-administration (ratio fixe 5) et la motivation pour l'héroïne (ratio progressif) (Hubner et Koob, 1990), il est possible que son activation par le NST la favorise et qu'à contrario l'inactivation du NST par la SHF l'inhibe. De plus, il a été montré que l'auto-administration d'héroïne (FR1) chez le rat, diminue la concentration de GABA dans le PV et augmente celle de glutamate, suggérant que l'installation d'une dépendance à l'héroïne passe par une désinhibition/activation du PV (Caillé et Parsons, 2004). Ainsi, il est possible que la SHF du NST diminue la consommation et la motivation pour l'héroïne en inhibant le NST et donc hyperactivant le PV.

Le cortex préfrontal médian (mPFC) est une afférence majeure du NST (Haynes et Haber, 2013), en particulier les aires prélimbique et cingulaire antérieure (Berendse et Groenewegen, 1991). Plusieurs études montrent que la SHF a des effets au niveau des aires corticales associatives (Hilker et coll. 2004 ; Le Jeune et coll. 2008 ; 2010a, b ; Sauleau et coll. 2014). Puisqu'il a été montré que la dépendance à l'héroïne augmente l'activité des interneurons GABAergiques dans le mPFC chez des rats dépendants (Van den Oever et coll. 2010) et qu'il y avait une diminution de connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur (AAC), structure impliquée dans les processus d'aversion, et le NAc entre autres (Wang et coll. 2010), il est possible que l'effet de la SHF du NST agisse de manière antidromique par l'intermédiaire du mPFC. Il a été montré que les processus induisant la rechute nécessitaient la mise en place d'une potentialisation à long terme (LTP) entre le PFC, impliqué dans le codage de la récompense, et le NAc (Bossert et coll. 2012). Puisqu'il a été suggéré que la SHF du NAc pouvait activer de façon antidromique les interneurons GABAergiques inhibiteurs de l'OFC (McCracken et Grace, 2007), il serait donc possible que la SHF du NST, qui reçoit également des projections glutamatergiques du mPFC, agisse de la même manière en activant indirectement les interneurons GABAergiques et bloque les processus de LTP. Il n'est donc pas impossible que la SHF du NST agisse sur la consommation, la motivation et la prise de drogue en modifiant l'activité au niveau du mPFC, pouvant avoir une répercussion indirecte sur l'activité d'autres structures connectées au mPFC comme le NAc et le PV. Il n'y a cependant pas d'effet de la SHF du NST appliquée chez le rat intact en absence de drogue sur l'expression de c-Fos or arc dans le NAc ou le PV (Hachem-Delaunay et coll. 2015).

Les mécanismes par lesquels la SHF du NST peut diminuer la motivation pour l'héroïne restent encore à identifier. Il semblerait que la SHF influence les circuits reliant les structures limbiques impliquées dans le traitement des informations liées à la récompense. Puisqu'il a été suggéré que le NST semble avoir un rôle opposé sur la motivation pour des substances de valeur hédonique différente, il était important d'étudier la réactivité des neurones du NST lorsqu'on remplaçait une substance à valence positive par une autre substance à valence négative. Il était également important d'évaluer si le NST codait ou non la préférence relative des animaux pour les récompenses et enfin, d'évaluer comment le NST code les informations liées à la récompense dans des cas pathologiques, en supprimant l'influence de

la DA au niveau du NAc et du striatum dorso-latéral.

Conclusion

Contrairement à la cocaïne, nous avons vu que la SHF du NST réduit la consommation d'héroïne. Comme pour la cocaïne, la SHF du NST induit une diminution de la motivation des animaux à travailler pour l'héroïne. Il n'est pas exclu que ce dernier point soit lié au premier. Enfin, alors que pour la cocaïne la SHF du NST n'a encore montré que des effets préventifs sur l'escalade de sa consommation, nous montrons pour la première fois que la SHF du NST présente des effets curatifs chez des animaux qui ont déjà escaladé leur consommation d'héroïne. La SHF du NST pourrait donc être envisagée, à long terme, pour soigner les personnes rendues dépendantes aux drogues d'abus comme l'héroïne, chez qui les traitements classiques ne sont plus ou pas efficaces.

3. CODAGE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA RÉCOMPENSE PAR LE NST

Aspects méthodologiques

Le test comportemental que nous avons d'utilisé est une variante du test de temps de réaction mis au point par Hauber (2000). Ce test permet à l'animal d'anticiper la récompense qu'il recevra à la fin de l'essai en cours, grâce à la présentation d'un stimulus lumineux en cours d'essai. La réactivité des neurones du NST aux stimuli lumineux est observée dans les mêmes proportions au niveau du NST contralatéral qu'ipsilatéral par rapport au côté de présentation du stimulus. Il est donc peu probable que l'activité observée soit uniquement une réactivité sensorielle. Puisque le mouvement que l'animal fait entre le relâchement du levier et l'obtention de la récompense est le même, il est peu probable que la différence de réactivité du NST lors de l'entrée dans la mangeoire soit due à un codage directionnel observé dans le cortex orbitofrontal (Feierstein et coll. 2006). Nos expériences montrent que la phase consommatoire des animaux varie en moyenne entre 2 et 5 s pour de la quinine ou le sucrose respectivement. Il est donc très probable que pendant les 500 ms qui suivent l'entrée dans la mangeoire les animaux ne sont pas encore engagés dans la consommation des récompenses mais plutôt qu'ils sont dans une phase de vérification entre la récompense qu'ils s'attendaient à obtenir et celle trouvée. Notons que le temps passé dans la mangeoire pour la quinine, en moyenne 2 s, est bien inférieur à celui passé pour le sucrose (3,5 à 5 s). L'observation directe des animaux nous a appris que lors de cette période les animaux ne consommaient pas la quinine, mais qu'ils cherchaient d'éventuels reliquats de sucrose dans la coupelle adjacente.

A la différence du test de Hauber et contrairement aux tests de temps de réaction classiques, nous n'avons pas imposé aux animaux de limites temporelles pour le relâchement du levier. Cette absence de limitation pourrait expliquer pourquoi il n'y a parfois pas ou peu de différence entre les TR et TM. Il est également possible que le fait que le levier et la mangeoire soient situés sur la paroi opposée de la boîte opérante puisse être responsable de ces faibles différences. En effet, dans les tests de temps de réaction classiques, le levier est situé juste à côté de la mangeoire, or, une petite différence entre les temps de réaction ou les temps de mouvement, est plus facile à mettre en évidence sur un temps plus court.

L'avantage de ce test est de permettre l'enregistrement de l'activité des neurones dans les mêmes conditions pendant les phases anticipatoire et consommatoire tout en minimisant l'impact de l'activité motrice du NST.

L'inconvénient majeur de ce test est le grand nombre d'événements et leur proximité temporelle. Il était donc important, pour observer la réactivité d'un neurone à un événement donné, de comparer l'activité de ce neurone après l'événement à son activité juste avant cet événement. Ceci permet d'éviter des faux positifs, comme par exemple en comparant avec une activité basale avant le premier événement : si un neurone est fortement activé après l'événement A et que cette activation dure longtemps, une

activation serait alors observée après l'événement B, alors qu'en fait la fréquence de décharge n'aura pas été modifiée par cet événement B.

Que codent les neurones du NST ? Quel rôle pour les activations/inhibitions du NST ?

La plupart des neurones du NST répondent de manière significative quel que soit l'événement de la tâche. Ces résultats montrent que des corrélats moteurs et motivationnels peuvent être enregistrés au même endroit du NST, suggérant une convergence des différents types d'informations dans une même région donnée du noyau. De plus, la majorité des neurones enregistrés répondent à au moins deux événements. Ces résultats illustrent une convergence de l'information au niveau d'un neurone du NST. Ceci est en accord avec les résultats de Kolomiets et coll. (2001) montrant que certains neurones du NST réagissent à la stimulation d'aires corticales différentes. Les neurones du NST répondent à un événement par une activation ou par une inhibition et les proportions d'activations/inhibitions varient suivant les événements, mais il n'y a jamais seulement des activations ou des inhibitions. Ces résultats suggèrent qu'un codage complexe s'effectue au niveau du NST et que ce codage est plus complexe que ne le laissent présager les modèles classiques des GB.

Le stimulus lumineux est l'événement indiquant la récompense distribuée à la fin de l'essai, en cas de réussite. C'est donc le stimulus incitateur et l'événement le plus important de la phase anticipatoire. Il a déjà été montré chez le singe et le rat que des neurones du NST pouvaient coder les stimuli associés à une récompense (Matsumura et coll. 1992 ; Teagarden et coll. 2007 ; Lardeux et coll. 2009 ; 2013). Toutefois, nous montrons pour la première fois que les neurones du NST peuvent répondre à un stimulus incitateur annonçant des substances aversives (quinine). Il est très intéressant de noter que les neurones du NST qui répondent au stimulus incitateur (positif ou aversif) sont majoritairement inhibés. Si l'on s'en réfère au modèle de Mink (1996) et aux modèles dérivés (Redgrave et coll. 1999 ; Nambu et coll. 2002), on attendrait plutôt une activation après le stimulus lumineux. En effet, suivant ces modèles, l'activation du NST permet de supprimer les programmes moteurs en compétition avec le programme sélectionné. Dans notre test, l'animal doit continuer à appuyer sur le levier et donc on pourrait attendre une activation des neurones du NST pour supprimer les programmes moteurs autres que ceux servant à l'appui sur le levier afin d'éviter un relâchement précoce du levier. Il est donc possible que la réactivité observée après le stimulus lumineux ne soit pas liée à des processus moteurs mais plutôt à des processus motivationnels, et donc au codage de la valeur de la récompense annoncé. Par contre, le fait que les inhibitions soient majoritaires après le stimulus lumineux est en accord avec les effets de la lésion du NST dans le test de renforcement différentiel (Winstanley et coll. 2005). Dans ce test, les processus d'inhibition motrice et les processus motivationnels sont en compétition puisque l'animal doit choisir entre obtenir une petite récompense immédiatement ou attendre pour obtenir une grosse récompense. La lésion du NST induit une diminution des choix impulsifs, les animaux lésés attendent plus pour obtenir une grosse récompense alors que généralement la lésion du NST induit une impulsivité (Baunez et coll.

1995 ; Baunez & Robbins, 1997). Ainsi, l'inhibition du NST pourrait ainsi permettre aux processus motivationnels de prendre le pas sur les processus moteurs.

Une seconde possibilité pour expliquer l'inhibition du NST après le relâchement du levier et le stimulus lumineux et son activation lors du signal sonore et du relâchement du levier est l'hypothèse du « switching » qui postule que dans certaines circonstances il est important de pouvoir changer rapidement un comportement routinier (Holroyd et coll. 2002 ; Rushworth et coll. 2004 ; Botvinick et coll. 2004 ; Sakai, 2008 ; Hikosaka et Isoda, 2010). Cette théorie propose deux catégories de changement de comportement ou « switching », un changement proactif, c'est-à-dire que l'individu va utiliser les informations qu'il a à sa disposition pour rapidement modifier le comportement en cours et un changement rétroactif, qui se met en place après qu'une erreur ait été détectée. Le changement rétroactif nécessite donc de posséder un système sensible au retour négatif d'un comportement et d'avoir accès aux régions cérébrales possédant les comportements alternatifs à appliquer. Le CCA et l'aire pré-motrice supplémentaire (pré-AMS) ont été proposés comme candidats respectifs pour ces fonctions. Or il a été montré que ces structures sont reliées au NST (Aron et coll. 2007 ; Haynes et Haber, 2013). Enfin, un aspect essentiel du changement comportemental est la suppression des mouvements en cours, rôle supporté par des régions capables d'inhiber les aires motrices. Les principaux candidats à ce type de fonction sont les GB. En effet, leurs sorties sont exclusivement inhibitrices et contactent les aires corticales motrices via le thalamus. De plus, au sein des GB, nous avons vu que le NST était impliqué dans le contrôle de l'inhibition et la suppression des actions en cours (Aron et Poldrack, 2004 ; 2006 ; Frank, 2006 ; Aron et coll. 2007). Des études ont également montré que dans des tâches de changement de comportement, le striatum ou le NST ou bien les deux, étaient activés (Cools et coll. 2004 ; Casey et coll. 2004 ; Aron et Poldrack, 2006 ; Aron et coll. 2007 ; Cameron et coll. 2009). Dans une tâche oculomotrice, chez le primate non humain, il a également été montré que les neurones du NST étaient majoritairement activés lorsque l'animal passait de mouvements oculaires automatiques à des mouvements oculaires contrôlés (Isoda et Hikosaka, 2008). Ce que nous avons remarqué dans nos expériences (4 et 5), et ce qui avait été retrouvé dans des études précédentes (Lardeux et coll. 2009 ; 2013) c'est que lors de l'appui du levier et de l'apparition du stimulus lumineux, le NST était inhibé, alors qu'au signal sonore et lors du relâchement du levier, l'activité du NST augmentait. Cette activité aux différents événements s'inscrit dans le cadre de l'hypothèse du « switching ». En effet, suivant cette hypothèse, le NST inhiberait l'action en cours pour faciliter le changement de comportement. Or, lors de l'appui sur le levier ou de l'apparition de la lumière, l'animal doit maintenir son comportement ce qui se traduit pas l'inhibition globale du NST que nous observons. Par contre, lors du signal sonore et du relâchement du levier, l'animal doit changer de comportement de manière à rapidement aller chercher sa récompense. Or, lors de ces deux événements nous observons une activation du NST. Ainsi, selon l'hypothèse du « switching » nous pouvons expliquer les activation/inhibitions observées dans notre tâche comportementale complexe.

Codage des propriétés liées à la récompense

Comme nous l'avons vu en introduction, le NST reçoit des afférences du cortex préfrontal, du NAc et du striatum, du PV ainsi que des afférences dopaminergiques de la SNc et de l'ATV, autant de structures impliquées dans le codage des stimuli incitateurs et des récompenses.

Comme nous avons commencé à la discuter dans le premier article, de nombreuses études ont montré que les neurones du cortex préfrontal réagissaient aux stimuli incitateurs, à la phase d'anticipation et aux récompenses en fonction de la valeur de la récompense (Tremblay et coll. 1999 ; Hikosaka et Watanabe, 2000; Hosokawa et coll. 2004 ; Miyazaki et coll. 2004), de la taille de la récompense (Wallis et Miller 2003 ; Roesch et Olson 2004 ; Roesch et coll. 2006 ; van Duuren et coll. 2007 ; Amiez et coll. 2005 ; 2006), de la nature de la récompense (saccharose ou quinine) (Schoenbaum et coll. 1998). Etant donné l'importance potentielle des afférences corticales sur l'activité des neurones du NST mise en évidence par l'anatomie, l'électrophysiologie ou des expériences de déconnexion fonctionnelle (Maurice et coll. 1998b; Kolomiets et coll. 2001, Chudasama et coll. 2003 ; Haynes et Haber, 2013), l'influence du cortex préfrontal sur le NST est probablement impliquée dans le codage des récompenses que nous observons au niveau du NST. Cette hypothèse est d'autant plus crédible que dans l'ensemble de nos expériences (4 et 5), nous n'observons pas de réponse plus forte pour la récompense la plus renforçante (sucrose 32%), mais des réponses spécialisées pour chacune des récompenses comme cela est observé au niveau du PFC. La voie hyper-directe serait donc mise en jeu dans la transmission des informations relatives aux stimuli incitateurs et aux récompenses. La contribution de la voie hyperdirecte aux réponses enregistrées au niveau du NST sera étudiée au laboratoire prochainement en inactivant sélectivement cette voie grâce à l'optogénétique.

Au niveau des GB, les neurones du NAc et du STRdl sont bien connus pour leur rôle dans le codage des stimuli incitateurs et de l'obtention des récompenses en fonction de la valeur de la récompense. Il a été montré que les neurones du STRdl codaient la phase anticipatoire et l'obtention de la récompense, en fonction de la valeur appétitive de la récompense (différents jus de fruit) et de la taille de la récompense (Hassani et coll. 2001; Cromwell et coll. 2003), mais également en fonction de leur nature (Schultz et coll. 1992 ; Miyazaki et coll. 2004; Taha et coll. 2005). Des études montrent également que les neurones du NAc répondent différenciellement aux stimuli incitateurs et à l'obtention de solution appétitive et aversive (saccharine et quinine) (Setlow et coll. 2003 ; Roitman et coll. 2005 ; Wilson et coll. 2005 ; Wheeler et coll. 2008) et que les réponses neuronales lors de l'entrée dans la mangeoire dépendaient plus du fait que la récompense ait été prédite par un stimulus que de la présence ou de l'absence de la récompense (Nicola et coll. 2004a, b ; Day et coll. 2006). Le striatum et le NAc sont donc très impliqués dans le codage des récompenses et des stimuli incitateurs. Le NST recevant directement des afférences de ces structures (en particulier du core du NAc), et surtout indirectement via le GP et le PV, l'activité des neurones du NST pourrait être influencée par ces structures. Néanmoins, nous avons vu que la déplétion

dopaminergique (expérience 5) du NAc n'entraînait pas de changement significatif de l'activité du NST, en terme de sélectivité de population, suggérant un rôle mineur de la dopamine sur l'influence du NAc sur le NST au niveau du codage de la valeur de la récompense. Par contre, nous avons remarqué que la déplétion DA au niveau du NAc entraînait une augmentation de l'activité globale du NST (en accord avec la description dans les modèles parkinsoniens) et une diminution de la motivation des animaux pour les différentes récompenses (en accord avec nos données comportementales puisque la lésion induit une augmentation de motivation pour le sucre, on s'attend à l'opposé en cas d'hyperactivité du NST). Les neurones du PV réagissent également aux stimuli incitateurs et à la récompense (avec une récompense seulement) (Tindell et coll. 2004 ; 2006). Ces capacités des neurones du PV, qui demandent à être étudiées de façon plus approfondie, sont en accord avec la transmission des informations du NAc vers le NST via le PV.

Le NST code-t-il la préférence relative des animaux pour la récompense ?

L'ensemble des résultats obtenus jusqu'à ce jour, nous a conduit à émettre l'hypothèse que le NST codait la valeur subjective des récompenses : récompense préférée *vs* non-préférée. Cette hypothèse venait du fait que les neurones du NST répondant de manière spécifique aux différentes récompenses codaient dans les mêmes proportions des paires de récompenses de nature différente (cocaïne *vs* sucre ou sucre 4% *vs* sucre 32%) (Lardeux et coll. 2009 ; 2013), mais également que la lésion du NST modifiait de manière opposée la motivation des animaux pour une même récompense (éthanol) en fonction de leur préférence individuelle (Lardeux et Baunez, 2008). Nous avons également remarqué que les neurones « oups » codaient majoritairement la récompense préférée (Lardeux et coll. 2009 ; 2013 ; Breyse et coll. 2015). Enfin, nous avons remarqué que lors des différents challenges, lorsque le contraste entre les récompenses était modifié ou amplifié, la proportion de neurones répondant pour chaque récompense variait (Lardeux et coll. 2009 ; 2013 ; Breyse et coll. 2015 ; Lardeux et Breyse, 2015, revue), suggérant un codage du changement de la préférence. Cependant, les résultats obtenus dans les différentes expériences réalisées jusqu'alors, et notamment ceux de l'expérience 4, ne nous permettaient pas de savoir si le codage des récompenses présentées correspondait à un codage des différentes récompenses mises en jeu. En effet, ne disposant que de deux récompenses, nous ne pouvions distinguer un codage des récompenses en elles-mêmes, d'un codage de leur valeur. C'est pourquoi nous avons introduit une troisième récompense. En effet, d'un point de vue théorique, si le NST code la valeur relative de chacune des récompenses, nous devrions obtenir une répartition équivalente de neurones répondant pour les 3 récompenses. C'était une des questions à laquelle l'expérience 5, qui met en jeu 3 récompenses, devait répondre. Ainsi, les résultats de l'expérience 5, montrent que le NST code dans les mêmes proportions l'ensemble des 3 récompenses présentées, ce qui confirme que chaque valeur de récompense est encodée au sein du NST de manière équivalente qu'elle soit la préférée, la moins préférée ou l'intermédiaire. Les résultats de l'expérience 5 pourraient également suggérer que le NST code

l'ensemble des possibilités qui s'offrent à l'animal ou contexte. En effet, le codage en proportions égales entre chaque récompense se retrouve pour plusieurs des événements. Les résultats de l'expérience 4 ainsi que ceux des différents challenges réalisés dans les études passées suggèrent également que le NST s'adapte à un nouveau contexte lors de l'anticipation de la récompense.

De manière générale, le fait que différentes populations répondent pour différentes récompenses suggère que le NST active différentes populations neuronales au niveau des structures de sortie des GB en fonction de la récompense. Il pourrait donc exister différents micro-circuits prenant en charge le codage des différentes récompenses, comme cela a été proposé au niveau du NAc (Carelli et coll. 2000).

Rôle du NST dans l'adaptation aux changements et le codage de l'erreur

La « plasticité » des neurones du NST leur permet donc de s'adapter à un changement de récompense ([voir revue en annexe](#)). Ces résultats sont en accord avec les données comportementales indiquant que le NST joue un rôle dans l'apprentissage d'une nouvelle règle et dans l'apprentissage de l'association entre un stimulus discret et une récompense (Winstanley et coll. 2005 ; El Massioui et coll. 2007). Nous avons pu mettre en évidence dans l'expérience 4 que le NST est capable de s'adapter à une nouvelle situation par un « reset » de son activité globale. Suivant notre hypothèse de micro-circuits pour chacune des récompenses, cette réorganisation suggère que le NST réévalue la nouvelle situation présentée. Néanmoins, des travaux supplémentaires seraient nécessaires pour connaître les mécanismes de cette réorganisation.

D'où vient le « reset » ?

Dans le paragraphe précédent nous avons montré que le NST s'adapte à un changement de récompense. Nos études ont mis en exergue un point important sur la façon dont le NST réalise cette adaptation. En effet, l'expérience 4 a permis de mettre en évidence que lors de l'introduction d'une nouvelle substance une réorganisation quasi-totale ou « reset » de la sélectivité des neurones du NST s'effectuait, et ceci pour l'ensemble de nos événements. Cette réorganisation s'effectuant de manière globale sur le NST nous sommes intéressés à l'influence des grands systèmes neuromodulateurs et plus particulièrement au système noradrénergique (NA). En effet, dans une revue récente, Bouret et Sara (2005) soulèvent l'hypothèse que le locus cœruleus pourrait être à la base de la réorganisation de réseaux neuronaux. Ainsi, chez les invertébrés, l'activation du système NA inactive puis réorganise les réseaux neuronaux afin d'en constituer de nouveaux (Meyrand et coll. 1994). Et chez les mammifères, dont le rongeur et le primate non-humain, l'activation phasique du locus cœruleus provoquerait ou faciliterait une réorganisation dynamique des réseaux neuronaux ciblés afin de permettre une adaptation comportementale rapide aux changements de l'environnement (Bouret et Sara, 2005). Cette hypothèse est confortée par des travaux effectués chez le rat qui montrent que l'activation phasique du locus cœruleus

provoquait un changement rapide de l'activité EEG de l'hippocampe (Brown et coll. 2005). Puisque le NST possède des récepteurs à la noradrénaline, et que l'activation de ces récepteurs *in vivo* induisent à la fois des activations et des inhibitions, il est probable que le « reset » observé lors de l'introduction d'une nouvelle récompense soit sous influence de la noradrénaline.

Conclusion

Le NST est donc capable de coder des stimuli incitateurs, l'obtention ou l'omission de récompenses positives ou négatives, mais également capable de s'adapter de manière abrupte (« reset ») à un changement de contexte. La complexité des réponses du NST est illustrée par la réactivité des neurones à plusieurs événements par des activations et des inhibitions, ainsi que par la modulation de corrélats moteurs par la motivation. Cette complexité des réponses est très probablement due à l'intégration de l'information issue de toutes les structures codant les informations relatives aux récompenses qui sont reliées au NST, mais également par la convergence des afférences de ces différentes structures sur un même neurone du NST, et par les champs dendritiques étendus des neurones du NST qui peuvent ainsi recevoir des informations arrivant dans les différents territoires, moteur, associatif, et limbique des GB et du cortex. Le NST est donc en position d'intégrer toutes ces informations et ainsi de moduler l'activité des structures de sortie des GB. Suivant ses propriétés motrices et d'encodage de la récompense, le NST pourrait présenter plusieurs activités imbriquées. En effet, d'une part, l'activité du NST en termes d'activation/inhibition globale pourrait traduire un rôle de fond moteur et/ou de contrôle de l'inhibition, facilitant le changement de comportements routiniers (« switching ») et, d'autre part, son activité en termes de populations spécialisées en micro-circuits traduirait un codage de la valeur motivationnelle des récompenses (prédiction et obtention).

CONCLUSION GÉNÉRALE

- Ce travail a permis de montrer que la lésion du noyau subthalamique (NST) diminuait la prise de risque dans une tâche de choix probabiliste et également dans une tâche de jeu pathologique. Ces résultats montrent que le NST diminue la prise de risque et les choix compulsifs, suggérant que la SHF du NST peut également être une cible de choix et pour le traitement des troubles du comportement tel que la prise de drogue compulsive, voire éventuellement d'autres formes de pathologies compulsives telles que l'addiction. Ces résultats montrent également des effets opposés sur la prise de risque entre la lésion du NST qui diminue la prise de risque et celle de la zona incerta (ZI) qui augmente la prise de risque, suggérant que certains des effets secondaires de la SHF du NST pourraient être dus à la stimulation de la ZI plutôt qu'à celle du NST. Néanmoins, concernant les effets de la lésion de la ZI, ces résultats devraient être répliqués sur un plus grand nombre d'animaux afin d'être confirmés.

- Nous avons également montré que la stimulation à haute fréquence (SHF) du NST diminuait la consommation d'héroïne ainsi que la motivation des animaux stimulés à travailler pour l'héroïne. Ces résultats reproduisent en partie ceux constatés lors de la lésion et de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne. Nous avons également montré que l'effet de la SHF du NST sur la diminution de prise d'héroïne est également réversible. De plus, nos résultats montrent que la SHF du NST peut avoir un effet curatif chez des animaux ayant déjà escaladé leur prise d'héroïne, suggérant qu'un traitement par la SHF du NST des personnes dépendantes à l'héroïne, et qui résisteraient aux traitements classiques, pourrait être envisagé. Des études complémentaires seront néanmoins nécessaires avant de tester ce traitement chez l'homme.

- En étudiant la réponse des neurones du NST aux stimuli incitateurs prédisant la récompense et à l'obtention de différentes récompenses, nous avons montré que le NST code les stimuli à caractère positif et aversif. Ainsi, le NST code différemment des stimuli de valeur renforçante différente, voire opposée, par l'intermédiaire de populations spécialisées pour chaque récompense. Le NST code également l'erreur dans la réalisation de la tâche en fonction de la récompense attendue et cette erreur est principalement codée pour la récompense préférée. Nous avons également montré que lors d'un changement de récompense ou de contexte, les neurones du NST codaient différemment une même récompense et que cette modification prenait la forme d'un « reset ».

- Nous avons également montré que l'influence dopaminergique au niveau du noyau accumbens (NAc) avait très peu d'effet sur la capacité du NST à coder les informations liées à la récompense. Néanmoins, nous avons montré que lors de la phase d'attente de la récompense (lumière et buzz) la proportion globale de neurones du NST activés augmentait significativement, alors qu'elle diminuait lors du relâchement du levier, suggérant une légère influence DA du NAc sur l'activité globale du NST. Nos

résultats ont également montré que le NST, lors de présentation des stimuli, codait trois récompenses de même nature mais d'intensité différente dans les mêmes proportions. Ce résultat suggère que le NST code la valeur relative des récompenses disponibles.

PERSPECTIVES

Dans notre tâche de prise de décision, nous avons vu que l'approche comportementale et lésionnelle nous a permis de montrer que la lésion du NST diminue la propension des animaux à effectuer un choix incertain. Ces données s'ajoutent à celles obtenues chez l'homme montrant l'implication du NST dans des tâches conflictuelles. Cependant, la façon dont le NST code la prise de décision reste mal connue. C'est pourquoi il serait intéressant d'enregistrer l'activité (extracellulaire et potentiels de champ locaux) du NST lors de la phase de prise de décision des animaux, c'est à dire entre l'apparition des lumières annonçant la probabilité d'obtenir la grande récompense et l'appui effectif sur l'un des leviers latéraux. Ainsi, nous pourrions observer des différences d'activation/inhibition au niveau du NST qui, par exemple, nous permettraient de confirmer que le NST est capable de coder de manière différente les lumières associées aux différentes probabilités voire, de prédire le futur choix de l'animal.

Puisque notre tâche évalue principalement l'incertitude à recevoir une récompense, mais pas véritablement une « menace », il serait également possible de l'améliorer en ajoutant une composante de risque après un essai risqué non récompensé, comme par exemple l'ajout d'un délai, d'un léger choc électrique ou encore d'une odeur de prédateur.

Nous avons également vu que le PFC, OFC et l'ACC sont des structures impliquées dans la prise de décision. Comme le NST est directement relié aux PFC, OFC et à l'ACC, il serait intéressant d'effectuer des déconnexions entre ces structures et le NST pour observer la façon dont cela influencerait la prise de décision. En effet, une déconnexion permet de supprimer la voie reliant ces cortex au NST pour en étudier le rôle sans pour autant détruire la totalité des structures présentes. Nous pourrions mettre ainsi en évidence l'importance de chacune de ses voies lors de la prise de décision.

Dans la tâche de jeu pathologique, nous avons vu que la quasi-totalité des rats finissait par adopter un comportement de « loss-chasing ». Dans ce test, en dépit du fait qu'un choix économique raisonné serait de quitter en permanence (temps d'attente le plus court pour obtenir la totalité des récompenses), les animaux font l'inverse et choisissent les solutions les plus risquées. La mise en place de ce comportement valide ce modèle visant à étudier le jeu pathologique en induisant un jeu pathologique chez les rats. Néanmoins, ce test semble manquer de sensibilité. En effet, le fait que les animaux aient un niveau de jeu quasi maximum, empêche de mettre en évidence des augmentations de jeu induites par différentes

drogues ou lésions. De plus, nous avons vu que certains animaux mettaient beaucoup plus de temps à devenir « joueurs » alors que de rares exceptions ne le devenaient jamais. Afin d'étudier plus finement le comportement de ces deux populations, nous pourrions par exemple augmenter la durée de la punition lors du « chase » afin de décourager les animaux les moins téméraires. Ainsi, nous aurions plus d'animaux « quitter » et nous pourrions mieux observer la transition d'un état à l'autre. De plus, puisqu'il a été montré que la lésion du NST pouvait induire des effets motivationnels opposés en fonction de la préférence naturelle que les rats avaient pour l'alcool (Lardeux et Baunez, 2008), il serait également intéressant d'étudier l'influence de la lésion du NST sur les différentes populations de rats « chaser » vs « quitter ».

Enfin, puisque les sujets parkinsoniens sont susceptibles de développer des dépendances au jeu, nous pourrions également étudier l'influence de la lésion et/ou la SHF du NST dans cette tâche de « loss-chasing » sur un modèle de rat parkinsonien (lésion bilatérale du striatum dorso-latéral avec de la 6-OHDA). Afin, de maximiser le réalisme de ce modèle, nous pourrions traiter de manière chronique une partie de nos rats parkinsoniens avec des agonistes dopaminergiques, et l'autre partie avec la SHF du NST et observer l'impact de ces traitements sur le trait comportemental « quitter » ou « chaser » des animaux.

Nos expériences sur l'addiction soulèvent la question de savoir, particulièrement pour l'héroïne, si les effets de la SHF du NST agissent uniquement sur la phase anticipatoire, ou si les effets de l'héroïne sur le cerveau interagissent avec la SHF. Pour cela, il serait possible d'utiliser la tâche de renforcement de second ordre (Arroyo et coll. 1998). En effet, dans cette tâche l'animal fournit un effort très important avant d'avoir la première injection de drogue, ce qui permet d'étudier la phase anticipatoire de recherche de drogue sans interaction avec les effets de la drogue. En complément de ces expériences, nous pourrions également évaluer les effets de la SHF du NST dans le test de renforcement conditionné (Di Ciano et coll. 2004). En effet, dans la phase finale de ce test, l'animal appuie sur un levier pour un stimulus lumineux préalablement associé à la drogue, il n'y a donc pas de récompense disponible dans cette phase. La lésion du NST augmentant le nombre d'appuis sur un levier entraînant l'apparition d'un stimulus préalablement associé à de la nourriture dans la même procédure (Baunez et coll. 2002), il serait intéressant de voir si la lésion et la SHF du NST diminuent le nombre d'appuis pour ce stimulus préalablement associé à l'héroïne.

Le fait que la SHF du NST ait les mêmes effets sur la motivation pour l'héroïne que sur la motivation pour la cocaïne suggère que la SHF du NST pourrait être un traitement généralisé à toutes les drogues. La SHF du NST est une technique couramment utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, et commence à être mise en place dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs sévères (Mallet et coll. 2002 ; 2008). C'est une technique qui a l'avantage d'être réversible, suggérant que la SHF du NST pourrait être envisagée comme technique thérapeutique chez l'homme. Cependant, les effets secondaires de cette technique ne sont pas négligeables chez les patients parkinsoniens (Temel et coll. 2005 ; Voon et

coll. 2006).

Un frein majeur dans le traitement des personnes dépendantes, est la reprise de la consommation de drogue (rechute) après le sevrage. L'étude des effets de la SHF du NST sur l'extinction et la rechute permettrait de continuer l'évaluation du potentiel du NST à servir de cible pour le traitement de la dépendance à l'héroïne. C'est pourquoi nous proposons d'étudier les effets de la SHF du NST sur l'extinction. L'extinction consiste à mettre l'animal dans les conditions habituelles d'auto-administration (après apprentissage de la tâche) mais sans injection de drogue. Au fil des sessions, l'animal appuie de moins en moins sur le levier jusqu'à arrêter totalement. En effet, puisque la SHF du NST diminue la motivation pour l'héroïne, l'extinction chez les animaux stimulés pourrait être plus rapide. Cependant, puisque la lésion du NST induit également de l'impulsivité (Baunez et coll. 1997 ; Eagle et coll. 2008) et une augmentation du nombre d'appuis dans le test de renforcement conditionné (Baunez et coll. 2002), l'extinction pourrait également être plus longue.

Après l'extinction, nous pourrions compléter notre expérience de SHF du NST sur notre modèle de ré-escalade en mesurant de manière plus directe la rechute des animaux stimulés pour l'héroïne, c'est à dire la reprise du comportement de recherche de drogue. Elle est mesurée par le nombre d'appuis sur le levier en l'absence de drogue. Cette rechute peut être induite par une injection non-contingente de drogue par la simple présentation du stimulus incitateur qui a été précédemment associé à la drogue pendant l'apprentissage (Shalev et coll. 2002 ; Shaham et coll. 2003). Cette étude permettrait d'évaluer si la SHF du NST diminue la rechute pour l'héroïne.

Enfin, puisqu'il a été montré que des patients parkinsoniens pouvaient développer une addiction à leur traitement dopaminergiques, il serait intéressant d'étudier l'influence de la lésion et/ou de la SHF du NST sur un modèle de rats parkinsoniens rendus dépendants à des précurseurs DA ou à des drogues d'abus qui agissent sur le système dopaminergique (cocaïne en priorité, puis héroïne).

Cependant, malgré l'ensemble de ces résultats, il est légitime de se demander si l'application de la SHF devrait être utilisée ou non pour traiter la dépendance aux drogues. En effet, même si c'est une technique réversible, c'est une technique qui demande une chirurgie lourde. De plus, les éventuels effets secondaires chez des personnes dépendantes ne sont absolument pas connus. La question est donc de savoir si le rapport bénéfice/risque du traitement est positif, ce qui nécessiterait de nombreuses études avant de mettre en place un tel traitement. Le fait que la SHF du NST ait un effet bénéfique sur les addictions dopaminergiques présentées par certains patients parkinsoniens (Witjas et coll. 2005 ; Lhommée et coll. 2012 ; Eusébio et coll. 2013), et le fait que cette technique soit actuellement préconisée pour le traitement de troubles tels que la dépression, l'obésité, la douleur (Hamani et coll. 2006 ; Sani et coll. 2007 ; Lozano et coll. 2008 ; Schlaepfer et coll. 2008) suggère que ce traitement pourrait être envisageable. La mise en évidence récente d'un émoussement affectif après inactivation du NST (Pelloux et coll. 2014) souligne l'importance d'être vigilant quant à l'apparition possible d'autres troubles chez des patients dépendants qui pourraient être soulagés de leur dépendance mais pourraient développer d'autres pathologies liées aux émotions.

Afin de comprendre comment les neurones du NST codent la valeur des récompenses il serait intéressant de poursuivre les enregistrements électrophysiologiques dans notre tâche améliorée à 3 récompenses (expérience 5 : apparition de la lumière à différents délais et obtention de 3 récompenses). Puisque de nombreuses études montrent que les neurones du cortex préfrontal réagissent aux stimuli incitateurs, à l'obtention, à la valeur, à la taille et à la nature de la récompense, l'influence du cortex préfrontal sur le NST est probablement impliquée dans le codage des récompenses que nous observons au niveau du NST. En effet, le cortex préfrontal innerve directement le NST et influence son activité (Maurice et coll. 1998a). De plus, au niveau comportemental, l'importance de la connexion entre le cortex préfrontal et le NST a été montrée dans un test attentionnel à cinq choix. En effet, la déconnexion entre le cortex frontal et le NST reproduit quasiment tous les effets de la lésion du NST dans ce test (Chudasama et coll. 2003). Ainsi, afin de préciser la part respective du cortex préfrontal et du NST dans le codage de la récompense au niveau du NST, nous pourrions inactiver le PFC grâce à du muscimol/baclofen lors de l'enregistrement du NST. Une deuxième manière de procéder serait d'utiliser la technique d'optogénétique en ciblant uniquement les afférences du PFC arrivant sur le NST. Cela serait possible grâce à l'injection d'un virus dans le NST qui diffuserait de manière rétrograde jusqu'au PFC. Nous réaliserions ensuite l'enregistrement du NST tout en modulant (inhibition et activation) les neurones du PFC connectés au NST et exprimant les opsines sensibles à la lumière appliquée au sein du PFC.

Nous pourrions également étudier l'influence du cœur du NAc en l'inactivant par injection de lidocaïne ou de muscimol ou par optogénétique. Le pallidum ventral (PV) est lui-même impliqué dans le codage des stimuli incitateurs et des récompenses (Tindell et coll. 2004 ; 2005 ; 2006), et qui est également une structure relais entre le NAc et le NST. Nous pourrions donc également évaluer l'influence du PV sur l'activité des neurones du NST en utilisant les mêmes techniques (pharmacologie et optogénétique).

Nous avons également vu qu'à l'instar des neurones dopaminergiques de la VTA, les neurones du NST sont capables de coder les omissions de la récompense. Afin de mieux comprendre le rôle du NST dans le codage des stimuli incitateurs en fonction de la récompense prédite, et de voir s'ils partagent d'autres propriétés de codage des erreurs de la récompense des neurones DA, il serait également possible d'omettre le stimulus lumineux et/ou de donner une récompense non prédite par le stimulus.

Puisqu'il a été montré que les neurones dopaminergiques codaient l'absence de la récompense (Mirenowicz et coll. 1994 ; Schultz et coll. 2000) et qu'ils projettent sur le NST (Brown et coll. 1979 ; Campbell et coll. 1985 ; Lavoie et coll. 1989 ; Hassani et coll. 1997 ; Gauthier et coll. 1999 ; François et coll. 2000), il serait intéressant d'évaluer l'influence directe du système dopaminergique sur la réactivité des neurones du NST, particulièrement dans la tâche avec les trois solutions de sucrose. Soit en réalisant une déplétion DA avec de la 6-OHDA directement injectée au niveau du NST, soit en inactivant transitoirement les neurones dopaminergiques (Yun et coll. 2004), afin d'observer la réactivité des

neurones du NST avant et après cette inactivation.

De la même manière, puisqu'il a été montré que les neurones du cortex cingulaire antérieur (Amiez et coll. 2005) codaient l'absence de la récompense, et qu'ils projettent sur le NST (Haynes et Haber, 2013), nous pourrions également réaliser une inactivation, pharmacologique ou optogénétique, du cortex cingulaire et observer l'influence que celle-ci aurait sur l'omission de la récompense. Dans la suite de cette expérience, puisque la DA et le ACC codent les informations liées à l'erreur et qu'ils projettent sur le NST, nous pourrions également préciser le rôle du NST dans le codage des erreurs d'exécution en inactivant ou lésant ces structures. Pour étudier plus spécifiquement les erreurs, il faudra modifier la tâche de manière à provoquer plus d'erreurs d'exécution car elles restent rares.

Un moyen pour tester notre hypothèse du « switching » serait d'étudier l'activité du NST dans la tâche de « switching » de Baker et Ragozzino, (2014). Dans cette tâche, les animaux sont placés dans un labyrinthe en croix et n'ont accès qu'à trois bras : le bras d'entrée (peint en noir ou blanc), et les deux bras de choix (récompensés ou non). La couleur du bras d'entrée annonce le bras qui est récompensé. Après la phase d'apprentissage, les animaux vont être déposés de manière aléatoire dans chacun des deux bras « d'entrée ». Le nombre d'erreurs que les animaux vont commettre va être mesuré. Puisque les auteurs ont montré que l'inactivation du NST (injection de bloqueur des récepteurs NMDA) entraînait une augmentation des erreurs, ce protocole devrait permettre la mise en évidence d'une augmentation d'activité du NST liée à la réussite de ces changements de comportement. Une des difficultés de ces enregistrements serait que le NST est sous influence des neurones du cortex orbitofrontal sensibles à la direction du mouvement (Feierstein et coll. 2006). Néanmoins, ces changements de direction étant répartis de manière aléatoire et l'activité du NST moyennée sur l'ensemble des essais d'une session, cela ne devrait pas perturber les enregistrements.

Enfin, dans l'avant-dernière partie de notre travail, nous avons montré que l'adaptation des neurones du NST à une nouvelle récompense se fait sous la forme d'un « reset ». Afin de tester notre hypothèse d'un « reset » sous-tendu par la sérotonine, nous pourrions envisager de bloquer les récepteurs à la sérotonine dans une tâche similaire ou simplifiée, et observer le comportement des neurones du NST lors d'un changement de contexte (remplacement d'une récompense par une autre).

L'ensemble de nos résultats portant sur l'implication du NST dans les processus motivationnels et décisionnels permet de préciser le rôle joué par le NST dans la prise de décision. Nos résultats soulèvent néanmoins de nombreuses questions quant à son rôle dans le contrôle de l'inhibition. Nos résultats, avec d'autres, suggèrent la mise en place de micro-circuits spécialisés permettant un codage subjectif de la récompense, mais nos résultats ne permettent pas encore de conclure sur la façon dont le NST code la préférence des animaux pour des récompenses de nature différente. La poursuite de ces études, nous permet d'espérer acquérir une meilleure compréhension du rôle propre que joue le NST dans l'intégration des informations liées à la récompense, mais également une meilleure compréhension de son rôle dans la

prise de décision et le contrôle de l'inhibition. Ceci pourrait conduire à des perspectives thérapeutiques dans les pathologies liées au trouble du comportement telles que la dépendance aux drogues d'abus, le jeu pathologique et les troubles obsessionnels compulsifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aberman, J. E. and J. D. Salamone (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make rats more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 92 (2): 545-52.
- Absher, J. R., B. A. Vogt, D. G. Clark, D. L. Flowers, D. G. Gorman, J. W. Keyes and F. B. Wood (2000). Hypersexuality and hemiballism due to subthalamic infarction. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13 (3): 220-9.
- Anden NE, A Carlsson, A Dahlstrom, K Fuxe, N.A Hillarp, K Larsson (1964) Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal neurons. *Life Sci.* 3:523-30.
- Anderson G, Brown RI (1984). Real and laboratory gambling, sensation-seeking and arousal. *Br J Psychol.* 75 (3):401-10.
- Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. (2003). Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol.* 89(2):1150-60.
- Arcos, D., A. Sierra, A. Nuñez, G. Flores, J. Aceves and J.-A. Arias-Montaña (2003). Noradrenaline increases the firing rate of a subpopulation of rat subthalamic neurones through the activation of [alpha]1-adrenoceptors. *Neuropharmacology* 45 (8): 1070-79.
- Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommée E, Lang AE, Agid Y, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 21(11):1941-6.
- Ariano M. A., Fisher R. S., Smyk-Randall E., Sibley D. R. and Levine M. S. (1993) D2 dopamine receptor distribution in the rodent CNS using anti-peptide antisera. *Brain Res.* 609:7140.
- Ariano M. A., Stromski C. J., Smyk-Randall E. M. and Sibley D. R. (1992) D2 dopamine receptor localization on striatonigral neurons. *Neurosci. Lett.* 144:215-220.
- Aron, A. R. and R. A. Poldrack (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 26 (9): 2424-33.
- Arroyo, M., A. Markou, T. W. Robbins and B. J. Everitt (1998). Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 140 (3): 331-44.
- Asin, K. E., D. Wirtshafter and B. Tabakoff (1985). Failure to establish a conditioned place preference with ethanol in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 22 (2): 169-73.
- Bakshi, V. P. and A. E. Kelley (1993b). Striatal regulation of morphine-induced hyperphagia: an anatomical mapping study. *Psychopharmacology (Berl)* 111 (2): 207-14.
- Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol.* 66(6):817-24
- Balleine, B. W. and A. Dickinson (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37 (4-5): 407-19.
- Banca P, Voon V, Vestergaard MD, Philipiak G, Almeida I, Pocinho F, Relvas J, Castelo-Branco M. (2015). Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. [Epub ahead of print]
- Barbano, M. F. and M. Cador (2006). Differential regulation of the consummatory, motivational and anticipatory aspects of feeding behavior by dopaminergic and opioidergic drugs. *Neuropsychopharmacology* 31 (7): 1371-81.
- Barutca, S., M. Turgut, N. Meydan and Y. Ozsunar (2003). Subthalamic nucleus tumor causing hyperphagia--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (9): 457-60.
- Bassareo, V. and G. Di Chiara (1997). Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci* 17 (2): 851-61.
- Bassareo, V. and G. Di Chiara (1999). Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 89 (3): 637-41.
- Baufreton, J. and M. D. Bevan (2008). D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J Physiol* 586 (8): 2121-42.

- Baufreton, J., M. Garret, A. Rivera, A. de la Calle, F. Gonon, B. Dufy, B. Bioulac and A. Taupignon (2003). D5 (Not D1) Dopamine Receptors Potentiate Burst-Firing in Neurons of the Subthalamic Nucleus by Modulating an L-Type Calcium Conductance. *J. Neurosci.* 23 (3): 816-25.
- Baunez, C., A. Nieoullon and M. Amalric (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci* 15 (10): 6531-41.
- Baunez, C. and T. W. Robbins (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 9 (10): 2086-99.
- Baunez, C. and T. W. Robbins (1999a). Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience* 92 (4): 1343-56.
- Baunez, C. and T. W. Robbins (1999b). Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 141 (1): 57-65.
- Baunez, C., Humby, T., Eagle, D.M., Ryan, L.J., Dunnett, S.B. and Robbins, T.W. (2001) Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur. J. Neurosci.*, 13, no. 8, pp. 1609-1616.
- Baunez, C., M. Amalric and T. W. Robbins (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 22 (2): 562-8.
- Baunez, C., C. Dias, M. Cador and M. Amalric (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci* 8 (4): 484-9.
- Baunez, C., A. Christakou, Y. Chudasama, C. Forni and T. W. Robbins (2007). Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur J Neurosci* 25 (4): 1187-94.
- Baunez, C., and Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front. Syst. Neurosci.* 5:83.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 50(1-3):7-15.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science.* 275(5304):1293-5.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. (1996). Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 6(2):215-25.
- Bechara A, Van Der Linden M. (2005) Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol.* 18(6):734-9.
- Bell, K., L. Churchill and P. W. Kalivas (1995). GABAergic projection from the ventral pallidum and globus pallidus to the subthalamic nucleus. *Synapse* 20 (1): 10-8.
- Belujon, P., E. Bezaud, A. Taupignon, B. Bioulac and A. Benazzouz (2007). Noradrenergic Modulation of Subthalamic Nucleus Activity: Behavioral and Electrophysiological Evidence in Intact and 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *J. Neurosci.* 27 (36): 9595-606.
- Benabid AL. (2007). What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices.* 4(6):895-903.
- Benazzouz, A., B. Piallat, P. Pollak and A. L. Benabid (1995). Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 189 (2): 77-80.
- Benazzouz, A., D. Gao, Z. Ni and A. L. Benabid (2000). High frequency stimulation of the STN influences the activity of dopamine neurons in the rat. *Neuroreport* 11 (7): 1593-6.
- Benazzouz A, Tai CH, Meissner W, Bioulac B, Bezaud E, Gross C. (2004). High-frequency stimulation of both zona incerta and subthalamic nucleus induces a similar normalization of basal ganglia metabolic activity in experimental parkinsonism. *FASEB J.* 2004 18(3):528-30.
- Beninger, R. J. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res* 287 (2): 173-96.

- Berendse, H. W. and H. J. Groenewegen (1991). The connection of the medial part of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a parallel organization. *The Basal Ganglia III*. G. Bernardi, M. B. Carpenter, G. Di Chiara, M. M. and P. Stanzione. New York, Plenum Press: 89-98.
- Bergman, H., T. Wichmann, B. Karmon and M. R. DeLong (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72 (2): 507-20.
- Bergman, J., J. B. Kamien and R. D. Spealman (1990). Antagonism of cocaine selfadministration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behav Pharmacol* 1 (4): 355-63.
- Bergmann, O., C. Winter, W. Meissner, D. Harnack, A. Kupsch, R. Morgenstern and T. Reum (2004). Subthalamic high frequency stimulation induced rotations are differentially mediated by D1 and D2 receptors. *Neuropharmacology* 46 (7): 974-83.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20 (1): 1-25.
- Berridge, K. C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain Cogn* 52 (1): 106-28.
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior* 81 (2): 179-209.
- Berridge, K. C. and T. E. Robinson (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28 (3): 309-69.
- Berridge, K. C. and T. E. Robinson (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci* 26 (9): 507-13.
- Beurrier, C., B. Bioulac and C. Hammond (2000). Slowly inactivating sodium current (I(NaP)) underlies single-spike activity in rat subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 83 (4): 1951-7.
- Beurrier, C., B. Bioulac, J. Audin and C. Hammond (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 85 (4): 1351-6.
- Beurrier, C., P. Congar, B. Bioulac and C. Hammond (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *J Neurosci* 19 (2): 599-609.
- Bevan, M. D. and J. P. Bolam (1995a). Cholinergic, GABAergic, and glutamateenriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 15 (11): 7105-20.
- Bevan, M. D., C. M. Francis and J. P. Bolam (1995b). The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with GABA-positive terminals. *J Comp Neurol* 361 (3): 491-511.
- Bevan, M. D., N. P. Clarke and J. P. Bolam (1997). Synaptic Integration of Functionally Diverse Pallidal Information in the Entopeduncular Nucleus and Subthalamic Nucleus in the Rat. *J. Neurosci.* 17 (1): 308-24.
- Bevan, M. D., P. A. C. Booth, S. A. Eaton and J. P. Bolam (1998). Selective Innervation of Neostriatal Interneurons by a Subclass of Neuron in the Globus Pallidus of the Rat. *J. Neurosci.* 18 (22): 9438-52.
- Bevan, M. D. and C. J. Wilson (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci* 19 (17): 7617-28.
- Bevan, M. D., C. J. Wilson, J. P. Bolam and P. J. Magill (2000). Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 83 (5): 3169-72.
- Bevan, M. D., P. J. Magill, N. E. Hallworth, J. P. Bolam and C. J. Wilson (2002). Regulation of the Timing and Pattern of Action Potential Generation in Rat Subthalamic Neurons In Vitro by GABA-A IPSPs. *J Neurophysiol* 87 (3): 1348-62.
- Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychol Rev* 81 (3): 199-213.
- Blackburn, J. R., A. G. Phillips and H. C. Fibiger (1987). Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimozone. *Behav Neurosci* 101 (3): 352-60.
- Blackburn, J. R., A. G. Phillips, A. Jakubovic and H. C. Fibiger (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behav Neurosci* 103 (1): 15-23.
- Blandini F, Levandis G, Bazzini E, Nappi G, Armentero MT. (2007). Time-course of nigrostriatal damage, basal ganglia metabolic changes and behavioural alterations following intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat: new clues from an old model. *Eur J Neurosci.* 25(2):397-405.
- Blaszczynski A, Nower L. (2002). A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction.* 97(5):487-99.

- Bobillier, P., S. Seguin, F. Petitjean, D. Salvert, M. Touret and M. Jouvet (1976). The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res* 113 (3): 449-86.
- Bodnar, R. J. (2004). Endogenous opioids and feeding behavior: a 30-year historical perspective. *Peptides* 25 (4): 697-725.
- Boller JK, Barbe MT, Pauls KA, Reck C, Brand M, Maier F, Fink GR, Timmermann L, Kalbe E. (2014). Decision-making under risk is improved by both dopaminergic medication and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 254:70-7.
- Bolles, R. (1972). Reinforcement, expectancy and learning. *Psychol Rev* 79 (5): 394-409.
- Bordi, F. and E. Meller (1989). Enhanced behavioral stereotypies elicited by intrastriatal injection D1 and D2 dopamine agonists in intact rats. *Brain Res* 504 (2): 276-83.
- Bossert JM, Wihbey KA, Pickens CL, Nair SG, Shaham Y. (2009) Role of dopamine D(1)-family receptors in dorsolateral striatum in context-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 206(1):51-60.
- Bossert JM, Stern AL, Theberge FR, Marchant NJ, Wang HL, Morales M, Shaham Y. (2012). Role of projections from ventral medial prefrontal cortex to nucleus accumbens shell in context-induced reinstatement of heroin seeking. *J Neurosci*. 32(14):4982-91.
- Bouret S, Sara SJ. (2005). Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci*. Nov;28(11):574-82. Epub 2005 Sep 13.
- Bowirrat, A. & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* (132):29-37.
- Brevers D, Cleeremans A, Goudriaan AE, Bechara A, Kornreich C, Verbanck P, Noël X. (2012). Decision making under ambiguity but not under risk is related to problem gambling severity. *Psychiatry Res*. 200(2-3):568-74.
- Brischoux F, Chakraborty S, Brierley DI, Ungless MA. (2009) Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(12):4894-9.
- Brown, L. L., M. H. Markman, L. I. Wolfson, B. Dvorkin, C. Warner and R. Katzman (1979). A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science* 206 (4425): 1416-8.
- Bush, G., Luu, P., and Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* (4):215-222.
- Cador, M., J. R. Taylor and T. W. Robbins (1991). Potentiation of the effects of reward-related stimuli by dopaminergic-dependent mechanisms in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 104 (3): 377-85.
- Caine, S. B. and G. F. Koob (1993). Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science* 260 (5115): 1814-6.
- Caine, S. B. and G. F. Koob (1994). Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 270 (1): 209-18.
- Campbell-Meiklejohn DK, Woolrich MW, Passingham RE, Rogers RD. (2008). Knowing when to stop: the brain mechanisms of chasing losses. *Biol Psychiatry*. 63(3):293-300.
- Campbell-Meiklejohn D, Wakeley J, Herbert V, Cook J, Scollo P, Ray MK, Selvaraj S, Passingham RE, Cowen P, Rogers RD. (2011). Serotonin and dopamine play complementary roles in gambling to recover losses. *Neuropsychopharmacology*. 36(2):402-10.
- Campbell, G. A., M. J. Eckardt and F. F. Weight (1985). Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Research* 333 (2): 261-70.
- Cannon, C. M. and R. D. Palmiter (2003). Reward without dopamine. *J Neurosci* 23 (34): 10827-31.
- Canteras, N. S., S. J. Shammah-Lagnado, B. A. Silva and J. A. Ricardo (1988). Somatosensory inputs to the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* 458 (1): 53-64.
- Canteras, N. S., S. J. Shammah-Lagnado, B. A. Silva and J. A. Ricardo (1990). Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* 513 (1): 43-59.

- Cardinal, R. N., D. R. Pennicott, C. L. Sugathapala, T. W. Robbins and B. J. Everitt (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292 (5526): 2499-501.
- Cardinal RN, Daw N, Robbins TW, Everitt BJ. (2002). Local analysis of behaviour in the adjusting-delay task for assessing choice of delayed reinforcement. *Neural Netw.* 15(4-6):617-34.
- Cardinal RN, Howes NJ. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci.* 6:37.
- Cardinal RN. (2006). Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Netw.* 19(8):1277-301.
- Carelli, R. M., S. G. Ijames and A. J. Crumling (2000). Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus "natural" (water and food) reward. *J Neurosci* 20 (11): 4255-66.
- Carpenter, M. B., S. C. Carleton, J. T. Keller and P. Conte (1981). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res* 224 (1): 1-29.
- Castle, M., M. S. Aymerich, C. Sanchez-Escobar, N. Gonzalo, J. A. Obeso and J. L. Lanciego (2005). Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. *J Comp Neurol* 483 (2): 143-53.
- Castrìo A, Lhommée E, Moro E, Krack P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 13(3):287-305.
- Caul, W. F. and N. A. Brindle (2001). Schedule-dependent effects of haloperidol and amphetamine: multiple-schedule task shows within-subject effects. *Pharmacol Biochem Behav* 68 (1): 53-63.
- Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, Frank MJ. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci.* 14(11):1462-7.
- Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L. (2002). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry.* 51(4):334-41.
- Chesselet, M. F. (1984). Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain: facts and hypothesis. *Neuroscience* 12 (2): 347-75.
- Chudasama, Y., C. Baunez and T. W. Robbins (2003). Functional Disconnection of the Medial Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus in Attentional Performance: Evidence for Corticosubthalamic Interaction. *J. Neurosci.* 23 (13): 5477-85.
- Clark L. (2010). Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 365(1538):319-30.
- Cleary, J., D. T. Weldon, E. O'Hare, C. Billington and A. S. Levine (1996). Naloxone effects on sucrose-motivated behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 126 (2): 110-4.
- Conrad, L. C., C. M. Leonard and D. W. Pfaff (1974). Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. *J Comp Neurol* 156 (2): 179-205.
- Cooper SE, Driesslein KG, Noecker AM, McIntyre CC, Machado AM, Butson CR. (2014). Anatomical targets associated with abrupt versus gradual washout of subthalamic deep brain stimulation effects on bradykinesia. *PLoS One.* 9(8): 99663.
- Corbit, L. H., J. L. Muir and B. W. Balleine (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci* 21 (9): 3251-60.
- Corless T, Dickerson M. (1989). Gamblers' self-perceptions of the determinants of impaired control. *Br J Addict.* 84(12):1527-37.
- Correa, M., B. B. Carlson, A. Wisniecki and J. D. Salamone (2002). Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behav Brain Res* 137 (1-2): 179-87.
- Cousins, M. S., A. Atherton, L. Turner and J. D. Salamone (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* 74 (1-2): 189-97.
- Cragg, S. J., J. Baufreton, Y. Xue, J. P. Bolam and M. D. Bevan (2004). Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 20 (7): 1788-802.
- Cromwell, H. C. and K. C. Berridge (1993). Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Res* 624 (1-2): 1-10.

- Cromwell, H. C. and W. Schultz (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 89 (5): 2823-38.
- Dahlstrom A, K Fuxe (1964) Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. scand.* 62:1–55
- Darbaky, Y., C. Baunez, P. Arecchi, E. Legallet and P. Apicella (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* 16 (11): 1241-4.
- Darbaky, Y., C. Forni, M. Amalric and C. Baunez (2003). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *Eur J Neurosci* 18 (4): 951-6.
- Degos, B., J. M. Deniau, J. Le Cam, P. Mailly and N. Maurice (2008). Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur J Neurosci* 27 (10): 2599-610.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13 : 281-5.
- DeLong, M. R., M. D. Crutcher and A. P. Georgopoulos (1985). Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 53 (2): 530-43.
- Deroche V, Le Moal M, Piazza PV. (1999). Cocaine self-administration increases the incentive motivational properties of the drug in rats. *Eur J Neurosci.* 11(8):2731-6.
- Desbonnet, L., Y. Temel, V. Visser-Vandewalle, A. Blokland, V. Hornikx and H. W. Steinbusch (2004). Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res* 1008 (2): 198-204.
- Deschenes, M., J. Bourassa, V. D. Doan and A. Parent (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Eur J Neurosci* 8 (2): 329-43.
- Di Chiara, G. and A. Imperato (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85 (14): 5274-8.
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 38 (2): 95-137.
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol* 12 (1): 54-67.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 375 (1-3): 13-30.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 137 (1-2): 75-114.
- Di Ciano, P. and B. J. Everitt (2004). Conditioned reinforcing properties of stimuli paired with self-administered cocaine, heroin or sucrose: implications for the persistence of addictive behaviour. *Neuropharmacology Frontiers in Addiction Research: Celebrating the 30th Anniversary of the National Institute on Drug Abuse.* 47 (1): 202-13.
- Dickinson, A. and B. W. Balleine (2002). The role of learning in the operation of motivational systems. *Steven's handbook of experimental psychology: learning, motivation and emotion.* C. Gallistel. New York, Wiley: 497-534.
- Do, M. T. and B. P. Bean (2003). Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron* 39 (1): 109-20.
- Doya K. (2008) Modulators of decision-making. *Nat Neurosci.* 11(4):410-6.
- Doyle, T. G., K. C. Berridge and B. A. Gosnell (1993). Morphine enhances hedonic taste palatability in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 46 (3): 745-9.
- Dray, A. (1981). Serotonin in the basal ganglia: functions and interactions with other neuronal pathways. *J Physiol (Paris)* 77 (2-3): 393-403.
- Dreher, J. K. and D. M. Jackson (1989). Role of D1 and D2 dopamine receptors in mediating locomotor activity elicited from the nucleus accumbens of rats. *Brain Res* 487 (2): 267-77.

- Drewnowski, A., D. D. Krahn, M. A. Demitrack, K. Nairn and B. A. Gosnell (1995). Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *Am J Clin Nutr* 61 (6): 1206-12.
- du Hoffmann J, Kim JJ, Nicola SM. An inexpensive drivable cannulated microelectrode array for simultaneous unit recording and drug infusion in the same brain nucleus of behaving rats. (2011) *J Neurophysiol.* 106(2):1054-64
- Eagle, D. M., C. Baunez, D. M. Hutcheson, O. Lehmann, A. P. Shah and T. W. Robbins (2008). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 18 (1): 178-88.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. (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.
- Eikelboom, R. and J. Stewart (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychol Rev* 89 (5): 507-28.
- El Massioui, N., F. Cheruel, A. Faure and F. Conde (2007). Learning and memory dissociation in rats with lesions to the subthalamic nucleus or to the dorsal striatum. *Neuroscience* 147 (4): 906-18.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., Kimes, A. S., and London, E. D. (2002). Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology.* (26):682–691.
- Ettenberg, A., G. F. Koob and F. E. Bloom (1981). Response artifact in the measurement of neuroleptic-induced anhedonia. *Science* 213 (4505): 357-9.
- Ettenberg A, Pettit HO, Bloom FE, Koob GF. (1982). Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology (Berl).* 78(3):204-9.
- Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, Azulay JP. (2013) Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84(8):868-74.
- Evenden JL, Ryan CN. (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl).* 128(2):161-70.
- Everitt, B. J., A. Dickinson and T. W. Robbins (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev* 36 (2-3): 129-38.
- Feger, J., M. Bevan and 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 (1): 125-32.
- Feierstein, C. E., M. C. Quirk, N. Uchida, D. L. Sosulski and Z. F. Mainen (2006). Representation of spatial goals in rat orbitofrontal cortex. *Neuron* 51 (4): 495-507.
- Filion M, Tremblay L, Bédard PJ. (1988). Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res.* 444(1):165-76.
- Fink-Jensen, A. and J. D. Mikkelsen (1991). A direct neuronal projection from the entopeduncular nucleus to the globus pallidus. A PHA-L anterograde tracing study in the rat. *Brain Research* 542 (1): 175-79.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science.* 299(5614):1898-902.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. (2005). Evidence that the delay-period activity of dopamine neurons corresponds to reward uncertainty rather than backpropagating TD errors. *Behav Brain Funct.* 1(1):7.
- Fletcher, P. J., K. M. Korth, M. S. Sabijan and N. J. DeSousa (1998). Injections of D-amphetamine into the ventral pallidum increase locomotor activity and responding for conditioned reward: a comparison with injections into the nucleus accumbens. *Brain Res* 805 (1-2): 29-40.
- Floran, B., L. Floran, D. Erlij and J. Aceves (2004). Dopamine D4 receptors inhibit depolarization-induced [3H]GABA release in the rat subthalamic nucleus. *European Journal of Pharmacology* 498 (1-3): 97-102.
- Flores, G., J. J. Liang, A. Sierra, D. Martinez-Fong, R. Quirion, J. Aceves and L. K. Srivastava (1999). Expression of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of the rat: characterization using reverse transcriptase-polymerase chain reaction and autoradiography. *Neuroscience* 91 (2): 549-56.
- Flores, G., M. G. Rosales, S. Hernández, A. Sierra and J. Aceves (1995). 5-Hydroxytryptamine increases spontaneous activity of subthalamic neurons in the rat. *Neuroscience Letters* 192 (1): 17-20.

- Floresco SB, St Onge JR, Ghods-Sharifi S, Winstanley CA. (2008). Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 8(4):375-89.
- Forbush KT, Shaw M, Graeber MA, Hovick L, Meyer VJ, Moser DJ, Bayless J, Watson D, Black DW. (2008) Neuropsychological characteristics and personality traits in pathological gambling. *CNS Spectr.* 13(4):306-15.
- François C, Yelnik J, Percheron G. (1987). Golgi study of the primate substantia nigra. II. Spatial organization of dendritic arborizations in relation to the cytoarchitectonic boundaries and to the striatonigral bundle. *J Comp Neurol.* 265(4):473-93.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science.* 318(5854):1309-12.
- Frank MJ. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 19(8):1120-36.
- Fujimoto, K. and H. Kita (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Research* 609 (1-2): 185-92.
- Fuller, T. A., F. T. Russchen and J. L. Price (1987). Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *J Comp Neurol* 258 (3): 317-38.
- Fytagoridis A, Sandvik U, Aström M, Bergenheim T, Blomstedt P. (2012). Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83(3):258-62.
- Garcia, L., J. Audin, G. D'Alessandro, B. Bioulac and C. Hammond (2003). Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci* 23 (25): 8743-51.
- Gauthier, J., M. Parent, M. Levesque and A. Parent (1999). The axonal arborisation of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain Res* 834 (1-2): 228-32.
- Georgopoulos, A. P., M. R. DeLong and 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 (8): 1586-98.
- Gerfen, C. R., T. M. Engber, L. C. Mahan, Z. Susel, T. N. Chase, F. J. Monsma, Jr. and D. R. Sibley (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250 (4986): 1429-32.
- Gerfen, C. R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *J Neural Transm Suppl* 36 : 43-59.
- Gerfen, C. R., K. A. Keefe and E. B. Gauda (1995). D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. *J Neurosci* 15 (12): 8167-76.
- Giraudo, S. Q., M. K. Grace, C. C. Welch, C. J. Billington and A. S. Levine (1993). Naloxone's anorectic effect is dependent upon the relative palatability of food. *Pharmacol Biochem Behav* 46 (4): 917-21.
- Glass, M. J., C. J. Billington and A. S. Levine (1999). Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? *Neuropeptides* 33 (5): 360-8.
- Goeders, N.E. and J. E. Smith (1983). Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science* 221 (4612): 773-5.
- Goeders NE, Lane JD, Smith JE. (1984). Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* 20(3):451-5.
- Gong, W., D. Neill and J. B. Justice, Jr. (1996). Conditioned place preference and locomotor activation produced by injection of psychostimulants into ventral pallidum. *Brain Res* 707 (1): 64-74.
- Gong, W., D. Neill and J. B. Justice, Jr. (1997). 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Res* 754 (1-2): 103-12.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res.* 23(1):137-51.
- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13 (7): 244-54.

- Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology* 5 (6): 733-41.
- Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology Motor systems / Neurobiology of behaviour* 15 (6): 638-44.
- Griffiths M. *J Psychol.* (1991) Psychobiology of the near-miss in fruit machine gambling. 125(3):347-57.
- Groenewegen, H. J. and H. W. Berendse (1990a). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol* 294(4): 607-22.
- Groenewegen, H. J., H. W. Berendse, J. G. Wolters and A. H. Lohman (1990b). The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res.* 85: 95-116.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Haber SN. (1993). Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience.* 57(1):113-42.
- Groenewegen, H. J. and H. W. Berendse (1994). The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci* 17(2): 52-7.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci.* 877:49-63.
- Grossman SE, Fontanini A, Wieskopf JS, Katz DB. (2008) Learning-related plasticity of temporal coding in simultaneously recorded amygdala-cortical ensembles. *J Neurosci.* 28(11):2864-73.
- Guo L, Zhou H, Wang R, Xu J, Zhou W, Zhang F, Tang S, Liu H, Jiang J. (2013) DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats. *Drug Alcohol Depend.* 129(1-2):70-81.
- Haber, S. N., H. Ryoo, C. Cox and W. Lu (1995). Subsets of midbrain dopaminergic neurons in monkeys are distinguished by different levels of mRNA for the dopamine transporter: comparison with the mRNA for the D2 receptor, tyrosine hydroxylase and calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol* 362 (3): 400-10.
- Haber, S. N., J. L. Fudge and N. R. McFarland (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. *J Neurosci.* 20(6):2369-82.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26 (4): 317-30.
- Haber SN, Knutson B. (2010) The rewards circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 35(1):4-26.
- Hachem-Delaunay S, Fournier ML, Cohen C, Bonneau N, Cador M, Baunez C, Le Moine C. (2015). Subthalamic nucleus high-frequency stimulation modulates neuronal reactivity to cocaine within the reward circuit. *Neurobiol Dis.* [Epub ahead of print].
- Hällbig TD, Tse W, Frisina PG, Baker BR, Hollander E, Shapiro H, Tagliati M, Koller WC, Olanow CW. (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* (4):493-7.
- Hamani, C., J. A. Saint-Cyr, J. Fraser, M. Kaplitt and A. M. Lozano (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 127 (1): 4-20.
- Hamani, C., J. M. Schwalb, A. R. Rezai, J. O. Dostrovsky, K. D. Davis and A. M. Lozano (2006). Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 125 (1-2): 188-96.
- Hammond, C., B. Rouzair-Dubois, J. Feger, A. Jackson and A. R. Crossman (1983a). Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculo-pontinus in the rat. *Neuroscience.* 9(1): 41-52.
- Hammond, C. and J. Yelnik (1983b). Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8 (4): 781-90.
- Hashimoto, T., C. M. Elder, M. S. Okun, S. K. Patrick and J. L. Vitek (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 23(5): 1916-23.
- Hassani, O. K., M. Mouroux and J. Feger (1996). Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience* 72 (1): 105-15.

- Hassani, O.-K., C. François, J. Yelnik and J. Féger (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research* 749 (1): 88-94.
- Hauber, W. (1998). Blockade of subthalamic dopamine D1 receptors elicits akinesia in rats. *Neuroreport* 9 (18): 4115-8.
- Hassani, O.-K. and J. Feger (1999). Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. *Neuroscience* 92 (2): 533-43.
- Hassani, O. K., H. C. Cromwell and W. Schultz (2001). Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 85 (6): 2477-89.
- Hauber, W., I. Bohn and C. Gierler (2000). NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20 (16): 6282-8.
- Haynes WI, Haber SN. (2013) The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci*. 33(11):4804-14.
- Hayward, M. D., J. E. Pintar and M. J. Low (2002). Selective reward deficit in mice lacking beta-endorphin and enkephalin. *J Neurosci* 22 (18): 8251-8.
- Hernandez, L. and B. G. Hoebel (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci* 42 (18): 1705-12.
- Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J, Karimi M, Tabbal SD, Perlmutter JS. (2010). Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain*. 133(Pt 12):3625-34.
- Hikosaka, K. and M. Watanabe (2000). Delay Activity of Orbital and Lateral Prefrontal Neurons of the Monkey Varying with Different Rewards. *Cereb. Cortex* 10 (3): 263-71.
- Hilker R, Voges J, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Ghaemi M, Lehrke R, Koulousakis A, Herholz K, Sturm V, Heiss WD. (2004) Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24(1):7-16.
- Hill, K. G. and S. W. Kiefer (1997). Naltrexone treatment increases the aversiveness of alcohol for outbred rats. *Alcohol Clin Exp Res* 21 (4): 637-41.
- Hiroi, N. and N. M. White (1993). The ventral pallidum area is involved in the acquisition but not expression of the amphetamine conditioned place preference. *Neurosci Lett* 156 (1-2): 9-12.
- Hodge, C. W., H. H. Samson, G. A. Tolliver and M. Haraguchi (1994). Effects of intraaccumbens injections of dopamine agonists and antagonists on sucrose and sucrose-ethanol reinforced responding. *Pharmacol Biochem Behav* 48 (1): 141-50.
- Hodos, W. (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science* 134 : 943-4.
- Hoebel, B. G., A. P. Monaco, L. Hernandez, E. F. Aulisi, B. G. Stanley and L. Lenard (1983). Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)* 81 (2): 158-63.
- Hollander, E., Pallanti, S., Baldini Rossi, N., Sood, E., Baker, B. R. & Buchsbaum, M. S. (2005). Imaging monetary reward in pathological gamblers. *World J. Biol. Psychiatr.* (6):113-120.
- Horvitz, J. C. and A. Ettenberg (1991). Conditioned incentive properties of a foodpaired conditioned stimulus remain intact during dopamine receptor blockade. *Behav Neurosci* 105 (4): 536-41.
- Hosokawa, T., K. Kato, M. Inoue and A. Mikami (2004). Neurons in the orbitofrontal cortex code both visual shapes and reward types. *Neuroreport* 15 (9): 1493-6.
- Huang Q., Zhou D., Chase K., Gusella J. F., Aronin N. and DiFiglia M. (1993) Immunohistochemical localization of the D1 dopamine receptor in rat brain reveals its axonal transport, pre- and postsynaptic localization and prevalence in the basal ganglia, limbic system, and thalamic reticular nucleus. *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 11,988- 11,992.
- Hubner, C. B. and G. F. Koob (1990). The ventral pallidum plays a role in mediating cocaine and heroin self-administration in the rat. *Brain Res* 508 (1): 20-9.
- Hutcheson DM, Parkinson JA, Robbins TW, Everitt BJ. (2001) The effects of nucleus accumbens core and shell lesions on intravenous heroin self-administration and the acquisition of drug-seeking behaviour under a second-order schedule of heroin reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*. 153(4):464-72.

- Ikemoto, S. and J. Panksepp (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav Neurosci* 110 (2): 331-45.
- Ikemoto, S., B. S. Glazier, J. M. Murphy and W. J. McBride (1997). Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J Neurosci* 17 (21): 8580-7.
- Ikemoto, S. and J. Panksepp (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to rewardseeking. *Brain Res Brain Res Rev* 31 (1): 6-41.
- Inase, M., H. Tokuno, A. Nambu, T. Akazawa and M. Takada (1999). Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Research* 833 (2): 191-201.
- Isoda, M. and O. Hikosaka (2008). Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching from Automatic to Controlled Eye Movement. *J. Neurosci.* 28 (28): 7209-18.
- Jackson, A. and A. R. Crossman (1981a). Subthalamic nucleus efferent projection to the cerebral cortex. *Neuroscience* 6 (11): 2367-77.
- Joel, D. and I. Weiner (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 63 (2): 363-79.
- Joel, D. and I. Weiner (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal gangliathalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews* 23 (1-2): 62-78.
- Joel, D. and I. Weiner (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 96 (3): 451-74.
- Jones, G. H. and T. W. Robbins (1992). Differential effects of mesocortical, mesolimbic, and mesostriatal dopamine depletion on spontaneous, conditioned, and drug-induced locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 43 (3): 887-95.
- Kelley, A. E. and K. C. Berridge (2002a). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 22 (9): 3306-11.
- Kelley, A. E. and K. C. Berridge (2002b). The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs 20026361. *J. Neurosci.* 22 (9): 3306-11.
- Kemp, J. M. and T. P. Powell (1971). The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 262 (845): 441-57.
- Kita, H. and S. T. Kita (1994). The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Research* 636 (2): 308-19.
- Kita, H. and S. T. Kitai (1987). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol* 260 (3): 435-52.
- Kita, H., Chang, H.T., Kitai, S.T. (1983) The Morphology of Intracellularly Labeled Rat Subthalamic Neurons A Light Microscopic Analysis. *J Comp Neurol.* 215(3):245-57.
- Kita, H., T. Kosaka and C. W. Heizmann (1990). Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Res* 536 (1-2): 1-15.
- Kita, H., Y. Tachibana, A. Nambu and S. Chiken (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* 25 (38): 8611-9.
- Kitai, S. T. and J. M. Deniau (1981). Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Research* 214 (2): 411-15.
- Klitenick, M. A., A. Y. Deutch, L. Churchill and P. W. Kalivas (1992). Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience* 50 (2): 371-86.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., and Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport.* (12):3683-3687.
- Kolomiets, B. P., J. M. Deniau, P. Mailly, A. Menetrey, J. Glowinski and A. M. Thierry (2001). Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J Neurosci* 21 (15): 5764-72.
- Konorski, J. (1967). Integrative activity of the brain, University of Chicago Press.

- Koob, G. F. and M. Le Moal (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24 (2): 97-129.
- Koob, G. F. and M. Le Moal (2006). *Neurobiology of addiction*. Oxford (UK), Academic Press.
- Koob, G. F., F. J. Vaccarino, M. Amalric and F. E. Bloom (1986). Neurochemical substrates for opiate reinforcement. *NIDA Res Monogr* 71 : 146-64.
- Kornetsky, C., R. U. Esposito, S. McLean and J. O. Jacobson (1979). Intracranial self-stimulation thresholds: a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry* 36 (3): 289-92.
- Koshimizu, Y., Fujiyama, F., Nakamura, K.C., Furuta, T., Kaneko, T. (2013) Quantitative analysis of axon bouton distribution of subthalamic nucleus neurons in the rat by single neuron visualization with a viral vector. *J Comp Neurol*. 521(9):2125-46.
- Krack P, Hariz M, Baunez C, Guridi J, Obeso J. (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry. *Trends Neurosci*. 33(10):474-84.
- Kreiss, D. S., C. W. Mastropietro, S. S. Rawji and J. R. Walters (1997). The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 17 (17): 6807-19.
- Kreiss, D. S., L. A. Anderson and J. R. Walters (1996). Apomorphine and dopamine D(1) receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience* 72 (3): 863-76.
- Kuhnen CM, Knutson B. (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*. 47(5):763-70.
- Kunzle, H. and K. Akert (1977). Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J Comp Neurol* 173 (1): 147-64.
- Ladouceur, R., Walker, M. (1996). A cognitive perspective on gambling. In *Trends in cognitive and behavioural therapies*. 89-120.
- LaLumiere RT, Kalivas PW. (2008) Glutamate release in the nucleus accumbens core is necessary for heroin seeking. *J Neurosci*. 28(12):3170-7.
- Lanciego, J. L., N. Gonzalo, M. Castle, C. Sanchez-Escobar, M. S. Aymerich and J. A. Obeso (2004). Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *Eur J Neurosci* 19 (5): 1267-77.
- Langer, E. J. (1975). The illusion of control. *J. Pers. Soc. Psychol.* (32):311-328.
- Lardeux, S. and Baunez, C. (2008) Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology*. 33(3):634-642.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompouille, D. and Baunez, C. (2009) Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J Neurophysiol*. 102(4):2526-2537.
- Lardeux S, Paleressompouille D, Pernaud R, Cador M, Baunez C. (2013) Different populations of subthalamic neurons encode cocaine versus sucrose reward and predict future error. *J Neurophysiol*. 110(7):1497-510.
- Laubach, M., J. Wessberg and M. A. Nicolelis (2000). Cortical ensemble activity increasingly predicts behaviour outcomes during learning of a motor task. *Nature* 405 (6786): 567-71.
- Lavin, A. and A. A. Grace (1996). Physiological properties of rat ventral pallidal neurons recorded intracellularly in vivo. *J Neurophysiol* 75 (4): 1432-43.
- Lavoie, B., Y. Smith and A. Parent (1989). Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 289 (1): 36-52.
- Lavoie, B. and A. Parent (1990). Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 299 (1): 1-16.
- Lavoie, B. and A. Parent (1994a). Pedunclopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol*
- Lavoie, B. and A. Parent (1994b). Pedunclopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 344 (2): 210-31.

- Le Jeune F, Péron J, Biseul I, Fournier S, Sauleau P, Drapier S, Haegelen C, Drapier D, Millet B, Garin E, Herry JY, Malbert CH, Vérin M. (2008) Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotion recognition: a PET study. *Brain*. 131(Pt 6):1599-608.
- Le Moal, M. and H. Simon (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 71 (1): 155-234.
- Le Moine, C., F. Tison and B. Bloch (1990). D2 dopamine receptor gene expression by cholinergic neurons in the rat striatum. *Neurosci Lett* 117 (3): 248-52.
- Le Moine C, Fauchey V, Jaber M. (2002). Opioid receptor gene expression in dopamine transporter knock-out mice in adult and during development. *Neuroscience*. 112(1):131-9.
- Lee, H. J., D. B. Rye, A. E. Hallanger, A. I. Levey and B. H. Wainer (1988). Cholinergic vs. noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. *J Comp Neurol* 275 (4): 469-92.
- Lesieur HR. (1979). The compulsive gambler's spiral of options and involvement. *Psychiatry*. 42(1):79-87.
- Levesque, J. and A. Parent (2005). GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 11 .
- Levey A. I., Hersch S. M., Rye D. B., Sunahara R., Niznik H. B., Kitt C. A., Price D. L., Maggio R., Brann M. R. and Ciliax B. J. (1993) Localization of D1 and D2 dopamine receptors in rat, monkey and human brain with subtype-specific antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:8861-8865.
- Levine, A. S. and C. J. Billington (2004). Opioids as agents of reward-related feeding: a consideration of the evidence. *Physiol Behav* 82 (1): 57-61.
- Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 135(5):1463-77.
- Li Q, Ke Y, Chan DC, Qian ZM, Yung KK, Ko H, Arbutnot GW, Yung WH. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron*. 76(5):1030-41.
- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodrigues JP, Schrag A, Silberstein P, Tisch S, Evans AH. (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 16(9):1148-52.
- Limousin, P., P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, E. Broussolle, J. E. Perret and A. L. Benabid (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 10 (5): 672-4.
- Liu JG, Anand KJ. (2001). Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res Brain Res Rev*. 38(1-2):1-19.
- Liu, J., Y. X. Chu, Q. J. Zhang, S. Wang, J. Feng and Q. Li (2007). 5,7-Dihydroxytryptamine lesion of the dorsal raphe nucleus alters neuronal activity of the subthalamic nucleus in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Research* 1149 : 216-22.
- Loucif, A. J. C., G. L. Woodhall, U. S. Sehirli and I. M. Stanford (2008). Depolarisation and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine D1/D5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated nonspecific cation conductance. *Neuropharmacology* 55 (1): 94-105.
- Lozano, A. M., H. S. Mayberg, P. Giacobbe, C. Hamani, R. C. Craddock and S. H. Kennedy (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64 (6): 461-7.
- Magill, P. J., A. Sharott, J. P. Bolam and P. Brown (2006). Delayed synchronization of activity in cortex and subthalamic nucleus following cortical stimulation in the rat. *J Physiol* 574 (Pt 3): 929-46.
- Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 360(9342):1302-4.
- Mallet, L., Schupbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y. and Yelnik, J. (2007) Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104(25):10661-10666.

- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A; STOC Study Group. N (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *Engl J Med.* 359(20):2121-34.
- Mason, S. T., R. J. Beninger, H. C. Fibiger and A. G. Phillips (1980). Pimozide-induced suppression of responding: evidence against a block of food reward. *Pharmacol Biochem Behav* 12 (6): 917-23.
- Matsumoto M, Hikosaka O. (2009) Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature.* 459(7248):837-41.
- Matsumura, M., J. Kojima, T. W. Gardiner and O. Hikosaka (1992). Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67 (6): 1615- 32.
- Maurice, N., J. M. Deniau, A. Menetrey, J. Glowinski and A. M. Thierry (1997). Position of the ventral pallidum in the rat prefrontal cortex-basal ganglia circuit. *Neuroscience* 80 (2): 523-34.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, J. Glowinski and A.-M. Thierry (1998a). Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat: Physiology of the Corticosubthalamic Circuits. *J. Neurosci.* 18 (22): 9539-46.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, A. Menetrey, J. Glowinski and A.-M. Thierry (1998b). Prefrontal cortex-basal ganglia circuits in the rat: involvement of ventral Pallidum and subthalamic nucleus. *Synapse* 29 (4): 363-70.
- McBride, W. J., J. M. Murphy and S. Ikemoto (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial placeconditioning studies. *Behavioural Brain Research* 101 (2): 129-52.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., and Cohen, J. D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* (306):503–507.
- McCracken CB, Grace AA. (2007). High-frequency deep brain stimulation of the nucleus accumbens region suppresses neuronal activity and selectively modulates afferent drive in rat orbitofrontal cortex in vivo. *J Neurosci.* 27(46):12601-10.
- McCullough, L. D. and J. D. Salamone (1992). Involvement of nucleus accumbens dopamine in the motor activity induced by periodic food presentation: a microdialysis and behavioral study. *Brain Res* 592 (1-2): 29-36.
- McCutcheon JE, Ebner SR, Loriaux AL, Roitman MF. Encoding of aversion by dopamine and the nucleus accumbens. (2012) *Front Neurosci.* 6:137.
- McFarland, K. and A. Ettenberg (1998). Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behav Neurosci* 112 (3): 630-5.
- Merali, Z., J. McIntosh and H. Anisman (2004). Anticipatory cues differentially provoke in vivo peptidergic and monoaminergic release at the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 29 (8): 1409-18.
- Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, Schedlowski M, Krüger TH. (2004). Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology.* 29(10):1272-80.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50 (4): 381-425.
- Mintz, I., C. Hammond and J. Feger (1986). Excitatory effect of iontophoretically applied dopamine on identified neurons of the rat subthalamic nucleus. *Brain Res* 375 (1): 172-5.
- Mirenowicz, J. and W. Schultz (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol* 72 (2): 1024-7.
- Mistlberger, R. E. and D. G. Mumby (1992). The limbic system and foodanticipatory circadian rhythms in the rat: ablation and dopamine blocking studies. *Behav Brain Res* 47 (2): 159-68.
- Miyazaki, K., K. W. Miyazaki and G. Matsumoto (2004). Different representation of forthcoming reward in nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Neuroreport* 15 (4): 721-6.
- Mobini S, Body S, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Deakin JF, Anderson IM. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl).* 160(3):290-8.

- Mogenson, G. J., D. L. Jones and C. Y. Yim (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14 (2-3): 69-97.
- Monakow, K. H., K. Akert and 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 (3-4): 395-403.
- Mori, S., T. Takino, H. Yamada and Y. Sano (1985). Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the subthalamic nucleus of the rat, cat and monkey. *Neuroscience Letters* 62 (3): 305-09.
- Morris, G., D. Arkadir, A. Nevet, E. Vaadia and H. Bergman (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43 (1): 133-43.
- Nambu A. (2011). Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat.* 5:26.
- Nambu, A., H. Tokuno and M. Takada (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 43 (2): 111-17.
- Nambu, A., H. Tokuno, I. Hamada, H. Kita, M. Imanishi, T. Akazawa, Y. Ikeuchi and N. Hasegawa (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *J Neurophysiol* 84 (1): 289-300.
- Nambu, A., M. Takada, M. Inase and H. Tokuno (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.* 16 (8): 2671-83.
- Nandi D, Chir M, Liu X, Bain P, Parkin S, Joint C, Winter J, Stein J, Scott R, Gregory R, Aziz T. (2002). Electrophysiological confirmation of the zona incerta as a target for surgical treatment of disabling involuntary arm movements in multiple sclerosis: use of local field potentials. *J Clin Neurosci.* 9(1):64-8.
- Nauta, H. J. and M. Cole (1978). Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *J Comp Neurol* 180 (1): 1-16.
- Nicola, S. M., I. A. Yun, K. T. Wakabayashi and H. L. Fields (2004a). Cue-evoked firing of nucleus accumbens neurons encodes motivational significance during a discriminative stimulus task. *J Neurophysiol* 91 (4): 1840-65.
- Nicola, S. M., I. A. Yun, K. T. Wakabayashi and H. L. Fields (2004b). Firing of nucleus accumbens neurons during the consummatory phase of a discriminative stimulus task depends on previous reward predictive cues. *J Neurophysiol* 91 (4): 1866-82.
- Niv Y, Duff MO, Dayan P. (2005). Dopamine, uncertainty and TD learning. *Behav Brain Funct.* 1:6.
- Nowak, K. L., W. J. McBride, L. Lumeng, T. K. Li and J. M. Murphy (1998). Blocking GABA(A) receptors in the anterior ventral tegmental area attenuates ethanol intake of the alcohol-preferring P rat. *Psychopharmacology (Berl)* 139 (1-2): 108-16.
- Nowend, K. L., M. Arizzi, B. B. Carlson and J. D. Salamone (2001). D1 or D2 antagonism in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increases in chow consumption. *Pharmacol Biochem Behav* 69 (3-4): 373-82.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci.* 4(1):95-102.
- O'Doherty, J., E. T. Rolls, S. Francis, R. Bowtell and F. McGlone (2001). Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85 (3): 1315-21.
- Olds, J. and P. Milner (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47 (6): 419-27.
- Olds, M. E., D. B. Jacques and O. Kopyov (1999). Subthalamic responses to amphetamine and apomorphine in the behaving rat with a unilateral 6-OHDA lesion in the substantia nigra. *Synapse* 34 (3): 228-40.
- Oyama G, Shimo Y, Natori S, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N. (2011). Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 17(3):189-93.
- Pahapill, P. A. and A. M. Lozano (2000). The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123 (9) : 1767-83.
- Palkovits, M., M. Brownstein and J. M. Saavedra (1974). Serotonin content of the brain stem nuclei in the rat. *Brain Res* 80 (2): 237-49.

- Panagis, G. and C. Spyraiki (1996). Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 123 (3): 280-8.
- Panagis, G., E. Miliareisis, Y. Anagnostakis and C. Spyraiki (1995). Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behav Brain Res* 68 (2): 165-72.
- Parent, A. and L.-N. Hazrati (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews* 20 (1): 91-127.
- Parent, A. and L.-N. Hazrati (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews* 20 (1): 128-54.
- Parker, L. A., S. Maier, M. Rennie and J. Crebolder (1992). Morphine- and naltrexone-induced modification of palatability: analysis by the taste reactivity test. *Behav Neurosci* 106 (6): 999-1010.
- Parkinson, J. A., M. C. Olmstead, L. H. Burns, T. W. Robbins and B. J. Everitt (1999). Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci* 19 (6): 2401-11.
- Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage*. 19(4):1439-48.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes*. Oxford, Oxford University Press.
- Paxinos G and Watson C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd ed Sydney, Academic Press.
- Paxinos, G. and C. Watson (2005). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney, Academic Press.
- Pecina, S. and K. C. Berridge (1995). Central enhancement of taste pleasure by intraventricular morphine. *Neurobiology (Bp)* 3 (3-4): 269-80.
- Pecina, S. and K. C. Berridge (1996). Brainstem mediates diazepam enhancement of palatability and feeding: microinjections into fourth ventricle versus lateral ventricle. *Brain Res* 727 (1-2): 22-30.
- Pecina, S. and K. C. Berridge (2000). Opioid site in nucleus accumbens shell mediates eating and hedonic 'liking' for food: map based on microinjection Fos plumes. *Brain Res* 863 (1-2): 71-86.
- Pecina, S., B. Cagniard, K. C. Berridge, J. W. Aldridge and X. Zhuang (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci* 23 (28): 9395-402.
- Pecina, S., K. S. Smith and K. C. Berridge (2006). Hedonic Hot Spots in the Brain. *Neuroscientist* 12 (6): 500-11.
- Pelloux Y, Baunez C. (2013) Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored. *Curr Opin Neurobiol*. 23(4):713-20.
- Pelloux Y, Meffre J, Giorla E, Baunez C. (2014). The subthalamic nucleus keeps you high on emotion: behavioral consequences of its inactivation. *Front Behav Neurosci*. 8:414.
- Percheron G, Yelnik J, François C.A (1984). Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol*. 227(2):214-27.
- Percheron, G. and M. Fillion (1991). Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends in Neurosciences* 14 (2): 55-56.
- Pettit, H. O. and J. B. Justice, Jr. (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* 34 (4): 899-904.
- Pettit, H. O., A. Ettenberg, F. E. Bloom and G. F. Koob (1984). Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 84 (2): 167-73.
- Phillips AG, LePiane FG. (1982). Reward produced by microinjection of (D-Ala²),Met⁵-enkephalinamide into the ventral tegmental area. *Behav Brain Res*. 5(2):225-9. No abstract available.
- Phillips, A. G., L. J. Atkinson, J. R. Blackburn and C. D. Blaha (1993). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat elicited by a conditional stimulus for food: an electrochemical study. *Can J Physiol Pharmacol* 71 (5-6): 387-93.

- Phillips, G. D., T. W. Robbins and B. J. Everitt (1994). Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology (Berl)* 114 (3): 477-85.
- Phillips, J. M. and V. J. Brown (1999). Reaction time performance following unilateral striatal dopamine depletion and lesions of the subthalamic nucleus in the rat. *Eur J Neurosci* 11 (3): 1003-10.
- Phillips, J. M. and V. J. Brown (2000). Anticipatory errors after unilateral lesions of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a failure of response inhibition. *Behav Neurosci* 114 (1): 150-7.
- Piazza, P. V. and M. L. Le Moal (1996a). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36 : 359-78.
- Piazza, P. V. and M. L. Moal (1996b). Pathophysiological Basis of Vulnerability to Drug Abuse: Role of an Interaction Between Stress, Glucocorticoids, and Dopaminergic Neurons. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36 (1): 359-78.
- Piazza, P. V., F. Rouge-Pont, V. Deroche, S. Maccari, H. Simon and M. Le Moal (1996c). Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (16): 8716-20.
- Piazza, P. V., V. Deroche-Gamonet, F. Rouge-Pont and M. Le Moal (2000). Vertical Shifts in Self-Administration Dose-Response Functions Predict a Drug Vulnerable Phenotype Predisposed to Addiction. *J. Neurosci.* 20 (11): 4226-32.
- Piazza, P. V., V. Deroche, J. M. Deminiere, S. Maccari, M. Le Moal and H. Simon (1993). Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors. *PNAS (USA)* 90(24): 11738-42.
- Pierantozzi M, Mazzone P, Bassi A, Rossini PM, Peppe A, Altibrandi MG, Stefani A, Bernardi G, Stanzione P. (1999) The effect of deep brain stimulation on the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials in advanced Parkinson's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 110(10):1700-7.
- Pijnenburg, A. J., W. M. Honig, J. A. Van der Heyden and J. M. Van Rossum (1976). Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. *Eur J Pharmacol* 35 (1): 45-58.
- Pillon, B., V. Czernecki and B. Dubois (2003). Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol* 16 Suppl 2 : S17-22.
- Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain.* 129(7):1732-47.
- Plaznik, A., R. Stefanski and W. Kostowski (1989). Interaction between accumbens D1 and D2 receptors regulating rat locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)* 99 (4): 558-62.
- Potenza MN. (2001). The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 6(3):217-26.
- Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. (2003a). An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry.* 160(11):1990-4.
- Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. (2003b). Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 60(8):828-36.
- Pothuizen HH, Jongen-Rêlo AL, Feldon J, Yee BK. (2005). Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur J Neurosci.* 22(10):2605-16.
- Priori A, Cinnante C, Genitrini S, Pesenti A, Tortora G, Bencini C, Barelli MV, Buonamici V, Carella F, Girotti F, Soliveri P, Magrini F, Morganti A, Albanese A, Broggi S, Scarlato G, Barbieri S. (2001) Non-motor effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: preliminary physiological results. *Neurol Sci.* 22(1):85-6.
- Ravel S, Legallet E, Apicella P. (2003) Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *J Neurosci.* 23(24):8489-97.
- Redgrave, P., T. J. Prescott and K. Gurney (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 89 (4): 1009-23.
- Reid, L. D. and G. A. Hunter (1984). Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1 (1): 33-7.
- Reid, R. L. (1986). The psychology of the near miss. *J. Gambl. Behav.* (2):32-39.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci.* 8(2):147-8.

- Reynolds, S. M. and K. C. Berridge (2002). Positive and negative motivation in nucleus accumbens shell: bivalent rostrocaudal gradients for GABA-elicited eating, taste "liking"/"disliking" reactions, place preference/avoidance, and fear. *J Neurosci* 22 (16): 7308-20.
- Ricardo, J. A. (1980). Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res* 202 (2): 257-71.
- Rideout, H. J. and L. A. Parker (1996). Morphine enhancement of sucrose palatability: analysis by the taste reactivity test. *Pharmacol Biochem Behav* 53 (3): 731-4.
- Rivalan M, Ahmed SH, Dellu-Hagedorn F. (2009). Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol Psychiatry*. 66(8):743-9.
- Robak, A., Bogus-Nowakowska, K., Szteyn, S. (2000) Types of neurons of the subthalamic nucleus and zona incerta in the guinea pig--Nissl and Golgi study. *Folia Morphol (Warsz)*. 59(2):85-90.
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 163 (3-4): 362-80.
- Robbins, T. W. and B. J. Everitt (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6 (2): 228-36.
- Robbins, T. W., M. Cador, J. R. Taylor and B. J. Everitt (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neurosci Biobehav Rev* 13 (2-3): 155-62.
- Roberts, D. C., G. F. Koob, P. Klonoff and H. C. Fibiger (1980). Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 12 (5): 781-7.
- Roberts, D. C., M. E. Corcoran and H. C. Fibiger (1977). On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 6 (6): 615-20.
- Robinson, T. E. and K. C. Berridge (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18 (3): 247-91.
- Rocha, B. A. (2003). Stimulant and reinforcing effects of cocaine in monoamine transporter knockout mice. *European Journal of Pharmacology Transporters as targets for drugs and endogenous compounds* 479 (1-3): 107-15.
- Roesch, M. R. and C. R. Olson (2004). Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science* 304 (5668): 307-10.
- Roesch, M. R., A. R. Taylor and G. Schoenbaum (2006). Encoding of timediscounted rewards in orbitofrontal cortex is independent of value representation. *Neuron* 51 (4): 509-20.
- Roesch, M. R., D. J. Calu and G. Schoenbaum (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat Neurosci* 10 (12): 1615-24.
- Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, Wilson JL, Jezzard P, Carter CS, Smith SM. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry*. 55(6):594-602.
- Rogers RD, Wielenberg B, Wojtecki L, Elben S, Campbell-Meiklejohn D, Schnitzler A. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus transiently enhances loss-chasing behaviour in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 231(1):181-9.
- Rogers RD, Wong A, McKinnon C, Winstanley CA. (2013). Systemic administration of 8-OH-DPAT and eticlopride, but not SCH23390, alters loss-chasing behavior in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 38(6):1094-104.
- Roitman, M. F., G. D. Stuber, P. E. Phillips, R. M. Wightman and R. M. Carelli (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci* 24 (6): 1265-71.
- Roitman, M. F., R. A. Wheeler and R. M. Carelli (2005). Nucleus accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output. *Neuron* 45 (4): 587-97.
- Rosa M, Fumagalli M, Giannicola G, Marceglia S, Lucchiari C, Servello D, Franzini A, Pacchetti C, Romito L, Albanese A, Porta M, Pravettoni G, Priori A. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease: subthalamic oscillations during economics decisions. *Mov Disord*. 28(12):1644-52.

- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompoulle, D., Cador, M. and Baunez, C. (2010) Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107(3):1196-1200.
- Rouzaire-Dubois, B. and E. Scarnati (1987). Pharmacological study of the cortical-induced excitation of subthalamic nucleus neurons in the rat: Evidence for amino acids as putative neurotransmitters. *Neuroscience* 21 (2): 429-40.
- Rouzaire-dubois, B., C. Hammond, B. Hamon and J. Feger (1980). Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain Res* 200 (2): 321-9.
- Rudebeck PH, Walton ME, Smyth AN, Bannerman DM, Rushworth MF. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci.* 9(9):1161-8.
- Ryan, L. J. and K. B. Clark (1991). The role of the subthalamic nucleus in the response of globus pallidus neurons to stimulation of the prelimbic and agranular frontal cortices in rats. *Exp Brain Res* 86 (3): 641-51.
- Ryan, L. J. and K. B. Clark (1992). Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res Bull* 29 (3-4): 319-27.
- Sadikot, A. F., A. Parent, Y. Smith and J. P. Bolam (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol* 320 (2): 228-42.
- Salamone, J. D. and M. Correa (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research* 137 (1-2): 3-25.
- Salamone, J. D., A. Wisniecki, B. B. Carlson and M. Correa (2001). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 105 (4): 863-70.
- Salamone, J. D., M. S. Cousins and S. Bucher (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 65 (2): 221-9.
- Salamone, J. D., R. E. Steinpreis, L. D. McCullough, P. Smith, D. Grebel and K. Mahan (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 104 (4): 515-21.
- Sani, S., K. Jobe, A. Smith, J. H. Kordower and R. A. Bakay (2007). Deep brain stimulation for treatment of obesity in rats. *J Neurosurg* 107 (4): 809-13.
- Sato, F., M. Parent, M. Levesque and A. Parent (2000). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J Comp Neurol* 424 (1): 142-52.
- Sauleau P, Le Jeune F, Drapier S, Houvenaghel JF, Dondaine T, Haegelen C, Lalys F, Robert G, Drapier D, V erin M. (2014) Weight gain following subthalamic nucleus deep brain stimulation: a PET study. *Mov Disord.* 29(14):1781-7.
- Scarnati, E., A. Gasbarri, E. Campana and C. Pacitti (1987). The organization of nucleus tegmenti pedunculopontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: a retrograde fluorescent double labeling study in the rat. *Neurosci Lett* 79 (1-2): 11-6.
- Schlaepfer, T. E., M. X. Cohen, C. Frick, M. Kosel, D. Brodesser, N. Axmacher, A. Y. Joe, M. Kreft, D. Lenartz and V. Sturm (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33 (2): 368-77.
- Schneider, J. S., M. S. Levine, C. D. Hull and N. A. Buchwald (1984). Effects of amphetamine on intracellular responses of caudate neurons in the cat. *J Neurosci* 4 (4): 930-8.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995a) Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):733-50.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H. (1995b) Information coding in the rodent prefrontal cortex. II. Ensemble activity in orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol.* 74(2):751-62.
- Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. (1998) Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci.* 1(2):155-9.
- Schoenbaum G, Roesch M. (2005) Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron.* 47(5):633-6.
- Schoenbaum, G., Saddoris, M.P. and Stalnaker, T.A. (2007) Reconciling the roles of orbitofrontal cortex in reversal learning and the encoding of outcome expectancies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121:320-335.

- Schultz, W., P. Apicella, E. Scarnati and T. Ljungberg (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 12 (12): 4595-610.
- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Rev Neurol (Paris)* 150 (8-9): 634-9.
- Schultz, W., P. Apicella, R. Romo and E. Scarnati (1995). Context-dependent activity in the primate striatum reflecting past and future behavioural events. *Models of information processing in the basal ganglia*. J. Houk, J. Davis and D. Beiser. Cambridge (MA), MIT: 11-27.
- Schultz, W., P. Dayan and P. R. Montague (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275 (5306): 1593-9.
- Schultz W. (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol.* 80(1):1-27.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36 (2): 241-63.
- Schultz, W. and A. Dickinson (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23 : 473-500.
- Sesack S. R., Aoki C. and Pickel V. M. (1994) Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. *J. Neurosci.* 14:88-106.
- Setlow, B., G. Schoenbaum and M. Gallagher (2003). Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron* 38 (4): 625-36.
- Shaffer HJ, Vander Bilt J, Hall MN. (1999). Gambling, drinking, smoking and other health risk activities among casino employees. *Am J Ind Med.* 36(3):365-78.
- Shaham, Y., U. Shalev, L. Lu, H. De Wit and J. Stewart (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168 (1-2): 3-20.
- Shalev, U., J. W. Grimm and Y. Shaham (2002). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev* 54 (1): 1-42.
- Shen, K.-Z. and S. W. Johnson (2000). Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *J Physiol (Lond)* 525 (2): 331-41.
- Shen, K.-Z. and S. W. Johnson (2002). Presynaptic modulation of synaptic transmission by opioid receptor in rat subthalamic nucleus in vitro. *J Physiol (Lond)* 541 (1): 219-30.
- Shen, K. Z. and S. W. Johnson (2005). Dopamine depletion alters responses to glutamate and GABA in the rat subthalamic nucleus. *Neuroreport.* 16 (2): 171-74.
- Shen, K.-Z. and S. W. Johnson (2008). 5-HT inhibits synaptic transmission in rat subthalamic nucleus neurons in vitro. *Neuroscience* 151 (4): 1029-33.
- Shi, L. H., F. Luo, D. J. Woodward and J. Y. Chang (2004). Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Exp Brain Res* 157 (3): 303-14.
- Shimura, T., H. Imaoka and T. Yamamoto (2006). Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *Eur J Neurosci* 23 (6): 1596-604.
- Shink, E., M. D. Bevan, J. P. Bolam and Y. Smith (1996). The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73 (2): 335-57.
- Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. (2007). Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(5):517-9.
- Smith, Y., L. N. Hazrati and 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 (2): 306-23.
- Smith, Y., M. D. Bevan, E. Shink and J. P. Bolam (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86 (2): 353-87.
- Smith, K. S. and K. C. Berridge (2005). The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. *J Neurosci* 25 (38): 8637-49.

- Soghomonian, J. J., G. Doucet and L. Descarries (1987). Serotonin innervation in adult rat neostriatum. I. Quantified regional distribution. *Brain Res* 425 (1): 85-100.
- Solomon, R. L. and J. D. Corbit (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 81 (2): 119-45.
- Song, W. J., Y. Baba, T. Otsuka and F. Murakami (2000). Characterization of Ca(2+) channels in rat subthalamic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 84 (5): 2630-7.
- Stanford, I. M., M. A. Kantaria, H. S. Chahal, K. C. Loucif and C. L. Wilson (2005). 5-Hydroxytryptamine induced excitation and inhibition in the subthalamic nucleus: Action at 5-HT_{2C}, 5-HT₄ and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 49 (8): 1228-34.
- Stratford, T. R., A. E. Kelley and K. J. Simansky (1999). Blockade of GABA_A receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Res* 825 (1-2): 199-203.
- Strauss, U., F. W. Zhou, J. Henning, A. Battefeld, A. Wree, R. Kohling, S. J. Haas, R. Benecke, A. Rolf's and U. Gimsa (2008). Increasing extracellular potassium results in subthalamic neuron activity resembling that seen in a 6-hydroxydopamine lesion. *J Neurophysiol* 99 (6): 2902-15.
- Sugimoto, T., T. Hattori, N. Mizuno, K. Itoh and M. Sato (1983). Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *J Comp Neurol* 214 (2): 209-16.
- Surmeier, D. J. and S. T. Kitai (1994). Dopaminergic regulation of striatal efferent pathways. *Current Opinion in Neurobiology* 4 (6): 915-19.
- Surmeier, D. J., W.-J. Song and Z. Yan (1996). Coordinated Expression of Dopamine Receptors in Neostriatal Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* 16 (20): 6579-91.
- Svenningsson, P. and C. Le Moine (2002). Dopamine D1/5 receptor stimulation induces c-fos expression in the subthalamic nucleus: possible involvement of local D5 receptors. *Eur J Neurosci* 15 (1): 133-42.
- Taha, S. A. and H. L. Fields (2005). Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 25 (5): 1193-202.
- Taha, S. A., S. M. Nicola and H. L. Fields (2007). Cue-evoked encoding of movement planning and execution in the rat nucleus accumbens. *J Physiol* 584 (Pt 3): 801-18.
- Tai, C. H., T. Boraud, E. Bezaud, B. Bioulac, C. Gross and A. Benazzouz (2003). Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *Faseb J* 17 (13): 1820-30.
- Takada, M., H. Tokuno, I. Hamada, M. Inase, Y. Ito, M. Imanishi, N. Hasegawa, T. Akazawa, N. Hatanaka and A. Nambu (2001). Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 14 (10): 1633-50.
- Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. (2004) Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci.* 7(8):887-93.
- Teagarden, M. A. and G. V. Rebec (2007). Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *J Neurophysiol* 97 (3): 2042-58.
- Temel, Y., A. Blokland, H. W. Steinbusch and V. Visser-Vandewalle (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 76 (6): 393-413.
- Thobois S, Hotton GR, Pinto S, Wilkinson L, Limousin-Dowsey P, Brooks DJ, Jahanshahi M. (2007). STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27(6):1173-84.
- Thompson, S. C., Armstrong, W., Thomas, C. (1998). Illusions of control, underestimations, and accuracy: a control heuristic explanation. *Psychol. Bull.* (123):143-161.
- Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S. (1983) The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res.* 49(1):93-115.
- Tindell, A. J., K. C. Berridge and J. W. Aldridge (2004). Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *J Neurosci* 24 (5): 1058-69.

- Tindell, A. J., K. C. Berridge, J. Zhang, S. Pecina and J. W. Aldridge (2005). Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *Eur J Neurosci* 22 (10): 2617-34.
- Tindell, A. J., K. S. Smith, S. Pecina, K. C. Berridge and J. W. Aldridge (2006). Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good. *J Neurophysiol* 96 (5): 2399-409.
- Toates, F. (1986). *Motivational systems*. Cambridge (MA), Cambridge Univ. Press.
- Tobler, P. N., C. D. Fiorillo and W. Schultz (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307 (5715): 1642-5.
- Tofighy, A., A. Abbott, D. Centonze, A. J. Cooper, E. Noor, S. M. Pearce, M. Puntis, I. M. Stanford, M. A. Wigmore and M. G. Lacey (2003). Excitation by dopamine of rat subthalamic nucleus neurones in vitro—a direct action with unconventional pharmacology. *Neuroscience* 116 (1): 157-66.
- Toneatto T, Blitz-Miller T, Calderwood K, Dragonetti R, Tsanos A. (1997) Cognitive distortions in heavy gambling. *J Gambli Stud.* 13(3):253-66.
- Treit, D. and K. C. Berridge (1990). A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 37 (3): 451-6.
- Tremblay L, Filion M, Bédard PJ. (1989b). Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 498(1):17-33.
- Tremblay L, Filion M. (1989a). Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain Res.* 498(1):1-16.
- Tremblay, L. and W. Schultz (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398 (6729): 704-8.
- Trillet, M., A. Vighetto, B. Croisile, N. Charles and G. Aimard (1995). [Hemiballismus with logorrhea and thymo-affective disinhibition caused by hematoma of the left subthalamic nucleus]. *Rev Neurol (Paris)* 151 (6-7): 416-9.
- Turner, M. S., A. Lavin, A. A. Grace and T. C. Napier (2001). Regulation of Limbic Information Outflow by the Subthalamic Nucleus: Excitatory Amino Acid Projections to the Ventral Pallidum. *J. Neurosci.* 21 (8): 2820-32.
- Ungerstedt U. (1968). 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol.* 1968 Dec;5(1):107-10.
- Ungerstedt, U. (1971). Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 367 : 95-122.
- Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G. (1974) Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Adv Neurol.* 5:421-6.
- Uslaner, J. M., P. Yang and T. E. Robinson (2005). Subthalamic nucleus lesions enhance the psychomotor-activating, incentive motivational, and neurobiological effects of cocaine. *J Neurosci* 25 (37): 8407-15.
- Uslaner, J. M. and T. E. Robinson (2006). Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? *Eur J Neurosci* 24 (8): 2345-54.
- Uslaner, J. M., J. M. Dell'orco, A. Pevzner and T. E. Robinson (2007). The Influence of Subthalamic Nucleus Lesions on Sign-Tracking to Stimuli Paired with Food and Drug Rewards: Facilitation of Incentive Salience Attribution? *Neuropsychopharmacology* .
- van den Bos R, Lasthuis W, den Heijer E, van der Harst J, Spruijt B. (2006). Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods.* 38(3):470-8.
- Van den Oever MC, Lubbers BR, Goriounova NA, Li KW, Van der Schors RC, Loos M, Riga D, Wiskerke J, Binnekade R, Stegeman M, Schoffeleer AN, Mansvelde HD, Smit AB, De Vries TJ, Spijker S. (2010) Extracellular matrix plasticity and GABAergic inhibition of prefrontal cortex pyramidal cells facilitates relapse to heroin seeking. *Neuropsychopharmacology.* 35(10):2120-33.
- Van Der Kooy, D. and T. Hattori (1980). Single subthalamic nucleus neurons project to both the globus pallidus and substantia nigra in rat. *J Comp Neurol* 192 (4): 751-68.

- van Wouwe NC, Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Band GP, Abisogun A, Elias WJ, Frysinger R, Wylie SA. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci.* 5:30.
- Vila, M., C. Perier, J. Feger, J. Yelnik, B. Faucheux, M. Ruberg, R. Raisman-Vozari, Y. Agid and E. C. Hirsch (2000). Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur J Neurosci* 12 (1): 337-44.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology.* 56; Suppl 1:3-8.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* 64(11):1575-9.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry.* 9(6):557-69.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 20(9):1594-8.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Schlyer D, Hitzemann R, Lieberman J, Angrist B, Pappas N, MacGregor R, et al. (1994). Imaging endogenous dopamine competition with [¹¹C]raclopride in the human brain. *Synapse.* 16(4):255-62.
- Voon, V., C. Kubu, P. Krack, J. L. Houeto and A. I. Troster (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 21 Suppl 14 : S305-27.
- Wallis, J. D. and E. K. Miller (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18 (7): 2069-81.
- Wang W, Wang YR, Qin W, Yuan K, Tian J, Li Q, Yang LY, Lu L, Guo YM. (2010) Changes in functional connectivity of ventral anterior cingulate cortex in heroin abusers. *Chin Med J (Engl).* 123(12):1582-8.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S. (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 22:2391-2400.
- Watanabe M, Sakagami M. (2007) Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 17(1):101-9.
- Watanabe, M. (1989). The appropriateness of behavioral responses coded in posttrial activity of primate prefrontal units. *Neurosci Lett* 101 (1): 113-7.
- Weingarten, H. P. and G. M. Martin (1989). Mechanisms of conditioned meal initiation. *Physiol Behav* 45 (4): 735-40.
- Weiss, F., M. T. Lorang, F. E. Bloom and G. F. Koob (1993). Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *J Pharmacol Exp Ther* 267 (1): 250-8.
- Weissenborn, R., T. W. Robbins and B. J. Everitt (1997). Effects of medial prefrontal or anterior cingulate cortex lesions on responding for cocaine under fixed-ratio and second-order schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 134 (3): 242-57.
- Welte JW, Barnes GM, Wiczorek WF, Tidwell MC, Parker J. (2002). Gambling participation in the U.S. *J Gambl Stud.* 18(4):313-37.
- Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Pidoux B. (2004). Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol.* 61(1):89-96.
- Wheeler, R. A., R. C. Twining, J. L. Jones, J. M. Slater, P. S. Grigson and R. M. Carelli (2008). Behavioral and electrophysiological indices of negative affect predict cocaine self-administration. *Neuron* 57 (5): 774-85.
- Whittier, J. (1947). Ballism and the subthalamic nucleus (nucleus hypothalamicus; corpus Luysii). *Arch. Neurol. Psychiatry* 58 : 672-92.
- Whittier, J. R. and F. A. Mettler (1949). Studies on the subthalamus of the rhesus monkey; hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions; with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 90 (3): 319-72.
- Wichmann, T. and M. R. DeLong (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology* 6 (6): 751-58.

- Wichmann, T., H. Bergman and M. R. DeLong (1994a). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72 (2): 494-506.
- Wichmann, T., H. Bergman and M. R. DeLong (1994b). 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 (2): 521-30.
- Wickens, J. (1997). Basal ganglia: structure and computation. *Comput. neural Syst.* 8 : R77-R109.
- Wilson, C. L., M. Puntis and M. G. Lacey (2004). Overwhelmingly asynchronous firing of rat subthalamic nucleus neurones in brain slices provides little evidence for intrinsic interconnectivity. *Neuroscience* 123 (1): 187-200.
- Wilson, D. I. and E. M. Bowman (2005). Rat nucleus accumbens neurons predominantly respond to the outcome-related properties of conditioned stimuli rather than their behavioral-switching properties. *J Neurophysiol* 94 (1): 49-61.
- Wilson, D. I. and E. M. Bowman (2006b). Neurons in dopamine-rich areas of the rat medial midbrain predominantly encode the outcome-related rather than behavioural switching properties of conditioned stimuli. *Eur J Neurosci* 23 (1): 205-18.
- Windels, F., N. Bruet, A. Poupard, C. Feuerstein, A. Bertrand and M. Savasta (2003). Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gammaaminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 72 (2): 259-67.
- Winstanley CA, Cocker PJ, Rogers RD. (2011). Dopamine modulates reward expectancy during performance of a slot machine task in rats: evidence for a 'near-miss' effect. *Neuropsychopharmacology*. 36(5):913-25.
- Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci*. 24(20):4718-22.
- Winstanley, CA., C. Baunez, DE. Theobald and TW. Robbins (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* 21 (11): 3107-16.
- Winter, C., C. Lemke, R. Sohr, W. Meissner, D. Harnack, G. Juckel, R. Morgenstern and A. Kupsch (2008b). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates neurotransmission in limbic brain regions of the rat. *Exp Brain Res* 185 (3): 497-507.
- Winter, C., S. Flash, O. Klavir, J. Klein, R. Sohr and D. Joel (2008a). The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. *Eur J Neurosci* 27 (8): 1902-11.
- Wise, R. A. (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* 152 (2): 215-47.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioural Brain Science* 5: 39-87.
- Wise, R. A. and M. A. Bozarth (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94 (4): 469-92.
- Wise, R. A., P. Newton, K. Leeb, B. Burnette, D. Pocock and J. B. Justice, Jr. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 120 (1): 10-20.
- Witjas, T., C. Baunez, J. M. Henry, M. Delfini, J. Regis, A. A. Cherif, J. C. Peragut and J. P. Azulay (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 20 (8): 1052-5.
- Woolf, N. J. and L. L. Butcher (1986). Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain Res Bull* 16 (5): 603-37.
- Wright, C. I. and H. J. Groenewegen (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 73 (2): 359-73.
- Xiang, Z., L. Wang and S. T. Kitai (2005). Modulation of Spontaneous Firing in Rat Subthalamic Neurons by 5-HT Receptor Subtypes. *J Neurophysiol* 93 (3): 1145-57.
- Yaxley, S., E. T. Rolls and Z. J. Sienkiewicz (1988). The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav* 42 (3): 223-9.
- Yelnik J, François C, Percheron G, Heyner S. (1987). Golgi study of the primate substantia nigra. I. Quantitative morphology and typology of nigral neurons. *J Comp Neurol*. 265(4):455-72.

- Yelnik J, Percheron G, François C. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J Comp Neurol* 227(2):200-13.
- Yelnik, J. and G. Percheron (1979). Subthalamic neurons in primates: A quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4 (11): 1717-43.
- Yeomans, M. R. and R. W. Gray (1997). Effects of naltrexone on food intake and changes in subjective appetite during eating: evidence for opioid involvement in the appetizer effect. *Physiol Behav* 62 (1): 15-21.
- Yettefti, K., J. C. Orsini and J. Perrin (1997). Characteristics of glycemia-sensitive neurons in the nucleus tractus solitarius: possible involvement in nutritional regulation. *Physiol Behav* 61 (1): 93-100.
- Yim, H. J. and R. A. Gonzales (2000). Ethanol-induced increases in dopamine extracellular concentration in rat nucleus accumbens are accounted for by increased release and not uptake inhibition. *Alcohol* 22 (2): 107-15.
- Yun, I. A., K. T. Wakabayashi, H. L. Fields and S. M. Nicola (2004). The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues. *J Neurosci* 24 (12): 2923-33.
- Yung, K. K., A. D. Smith, A. I. Levey and 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 (5): 861-9.
- Zahm, D. S. (1989). The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat - II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 30 (1): 33-50.
- Zahm, D. S. (1992). An electron microscopic morphometric comparison of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in the neostriatum and the nucleus accumbens core and shell. *Brain Res* 575 (2): 341-6.
- Zahm, D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (1): 85-105.
- Zahm, D. S. and J. S. Brog (1992). On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50 (4): 751-67.
- Zahm, D. S. and L. Heimer (1990). Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol* 302 (3): 437-46.
- Zahm, D. S., E. Williams and C. Wohltmann (1996). Ventral striatopallidothalamic projection : IV. Relative involvements of neurochemically distinct subterritories in the ventral pallidum and adjacent parts of the rostroventral forebrain. *J Comp Neurol* 364 (2): 340-62.
- Zahr, N. M., L. P. Martin and B. L. Waszczak (2004). Subthalamic nucleus lesions alter basal and dopamine agonist stimulated electrophysiological output from the rat basal ganglia. *Synapse* 54 (2): 119-28.
- Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA. (2009). Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*. 34(10):2329-43.
- Zhang, M. and A. E. Kelley (1997). Opiate agonists microinjected into the nucleus accumbens enhance sucrose drinking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 132 (4): 350-60.
- Zhang, M. and A. E. Kelley (2002). Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 159 (4): 415-23.
- Zhang, M., C. Balmadrid and A. E. Kelley (2003). Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci* 117 (2): 202-11.
- Zhu, Z.-T., K.-Z. Shen and S. W. Johnson (2002b). Pharmacological identification of inward current evoked by dopamine in rat subthalamic neurons in vitro. *Neuropharmacology* 42 (6): 772-81.
- Zhu, Z., M. Bartol, K. Shen and S. W. Johnson (2002a). Excitatory effects of dopamine on subthalamic nucleus neurons: in vitro study of rats pretreated with 6-hydroxydopamine and levodopa. *Brain Res* 945 (1): 31-40.

ANNEXES

[Do it right for the good: the subthalamic nucleus and error in execution and reward prediction](#)

Sylvie Lardeux^{*a}, Emmanuel Breyse*, Christelle Baunez

CNRS, Aix Marseille Université, INT UMR7289, 13385 Marseille, France

a: present address: Department of Psychiatry and Behavioral Science and Dominick P. Purpura
Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

* authors contributed equally

Abstract

The subthalamic nucleus is well known for its involvement in motor functions, but has been shown to also play a critical role in non-motor functions such as attention, control of inhibition, or motivation. In the present review, we highlight the results that have contributed to demonstrate another function of the STN: a controller in the brain. This role of controller is proposed after showing that it is involved in the control of errors in execution or in a totally different type of error that is more related to the expectation of rewards: the reward prediction error. Also known to contribute to the inhibition of competing actions for action selection in situations of conflict, it thus seems that the STN is a key cerebral structure allowing the control of choice for correct execution and for the favoured reward.

Introduction

The subthalamic nucleus (STN) belongs to the basal ganglia (BG) and has therefore been considered as a motor structure for a long time. Historically, it has been reported that haemorrhage or lesion of the STN in both human and non-human primates induces ballism, characterised by hyperkinetic movements (Whittier, 1947; Whittier and Mettler, 1949). In the case of Parkinsonism for example, it has been shown that its inactivation by either lesion or high frequency stimulation could be used as a therapeutic strategy (Bergman et al., 1990; Limousin et al., 1995). STN deep brain stimulation (DBS) with high frequency has proven its efficacy and is

nowadays widely used with great success on the motor deficits in parkinsonian patients. This extensive use of STN as a surgical target for PD patients has motivated many researchers to further investigate the functions of STN in order to better understand the risks and possible consequences of its inactivation in patients. Experiments carried out on animals, as well as the appearance of non-motor side effects in patients (Baunez et al 1995; Trepanier et al 2000; Darbaky et al, 2003), have contributed to better understand the various functional involvement of the STN. For example, STN is also targeted for the treatment of obsessive compulsive disorders (Mallet et al., 2008). STN inactivation increases motivation for sucrose or food reward in general (Baunez et al., 2002; 2005), while decreasing motivation for cocaine (Baunez et al., 2005; Rouaud et al., 2010), leading to suggest STN as an interesting target for the treatment of addiction (Pelloux and Baunez, 2013). Among the various processes in which STN seems to play a critical role, is the control of execution of a response, which includes inhibition processes (Eagle and Baunez, 2010) and encoding the information regarding the outcome resulting from this response (Lardeux et al 2009; 2013). The present review, focused mainly on studies done in rodents, aims thus at demonstrating how STN plays a role in the control of execution through the various aspects of control of inhibition, but also by encoding error messages. This encoding of error expands to reward prediction error, another type of processes in which the STN seems to play a critical role.

1. STN and execution control

When recording the STN neurons in the 2-cues/2rewards task (2C2R, see below), we discovered that a subpopulation of the neurons was modulated by errors in the execution control of the task, probably related to a deficit in impulsive control during these incorrect trials. Interestingly, behavioural and electrophysiological studies showed the implication of this nucleus in different aspects of execution control.

Behavioural Inhibition

1-1 Impulsivity of action

Stopping an ongoing action

Behavioural inhibition is usually measured in the stop-signal task, which is designed to assess the speed of the process of inhibition of an ongoing action. The time taken to stop a response from the stop-signal presentation – stop signal response time (SSRT) – is the critical measure of this task. In this task the subject – human or animal – has to respond quickly to a ‘go’ signal. In a small portion of the trial, a stop-signal is presented after the go signal, indicating that the subject has to stop its response. The closer the subject is completing the response, the more likely he is going to fail to inhibit it.

STN lesions in rats impaired the stopping behaviour, even when the stop signal was presented very early in the trials (Eagle et al., 2008). The STN lesioned rats failed most of the stop trials, only allowing a limited number of measures of the SSRT that was not affected by the lesion. Consistently, a recent electrophysiological study in rats (Schmidt et al., 2013) showed that the STN neurons exhibited response to the stop cue, whether or not the animal was able to stop the go-response. In contrast, neurons in the substantia nigra pars reticulata (SNr) – major output target of the STN – only responded to stop cue in trials where the animal stopped successfully. Interestingly however, a careful look at the data reveals that there are slight differences between correct and failed stop responses in the STN, although the authors do not mention them.

Studies in human confirm that the STN plays an important role in the ability to stop an ongoing response. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) experiments showed that bold signal in the STN correlates with performance on the stop-signal trials but not on the go trials (Aron and Poldrack, 2006, Li et al., 2008). In a modified version of the task, Benis et al. (2013) measured the local field potential (LFP) in the STN of parkinsonian patients. They added some trials where a cue was presented at the same time with the go cue to indicate that no stop-signal would be presented during this particular trial. The goal of these “go-fast” (GF) trials was to see whether the STN was modulated by the uncertainty regarding a possible stop-signal. The decrease of beta band activity (β A) that followed the go-signal was interrupted after the stop-signal and before the SSRT. The β A inhibition was also more important in the GF trials than in the GO trials indicating a modulation during the proactive inhibitory phase in the STN. The STN seems thus to have a role in both the proactive phase –while waiting for a possible stop-signal– and in the reactive phase –to stop the prepotent response– in the stop-signal task.

Inhibition of pre-potent actions

One of the most potent effect of the STN lesion (or inactivation) in the rat is an increase in premature responses, a measure of impulsive action. The 5-choice serial reaction time (5-

CSRT) task is often used to measure impulsive action even if its primary goal is to assess visuo-spatial sustained and divided attention (Robbins, 2002). Rats are trained to respond to a brief visual stimuli presented in one of 5 apertures by making a nose poke in it. The difficulty is that the animal has to withhold its response during a fixed (5s) or variable inter-trial interval, leading to the possibility for the animal to perform an ‘impulsive action’ while waiting for the cue. We have shown that STN lesions affect accuracy of performance in this task (Baunez and Robbins, 1997; 1999), a measure that is considered as the index of divided attention (Robbins, 2002), highlighting for the first time the role of STN in attentional processes (Baunez and Robbins, 1997). In the same task, bilateral lesion of the STN markedly increases premature responding (Baunez and Robbins, 1997), as well as in various forms of reaction time task, gambling task or the differential reinforcement at low rate task (Baunez et al., 1995; 2001; Phillips and Brown, 2000; Aleksandrova et al., 2013, Uslaner et al., 2006). However, pharmacological inactivation of the STN, as well as STN-DBS, does not affect premature responding in the 5-CSRT, but increase the number of perseverative responses, that can be related to another form of inhibitory control dysfunction often considered as an index of compulsive behaviour (Baunez et al., 1999; 2007).

In the go/no-go task-like part of the stop task (when there is no delay between the go signal and the stop signal) rats with lesion of the STN failed to respond to the no-go signal, thus supporting the role of the nucleus in impulsive action (Eagle et al., 2008). The failure in the ability to inhibit a prepotent ‘go’ response is indicative of a generalized attentional or response selection deficit (Eagle and Baunez, 2010 for review). Furthermore, in monkeys performing both a switching task and a go/no-go task, the majority of the STN neurons modulated in the switch trials of the switching task were also modulated in the go/no-go task. Most of those neurons seem to be modulated during the no-go trials indicating that they were involved in the inhibition of an undesired saccade, while other neurons were modulated in the go-trials indicating they were involved in facilitating the controlled desired saccade. A third category of neurons was modulated during both the go and no-go trials, suppressing undesired saccade during the no-go trials while facilitating the desired one during the go trials (Isoda and Hikosaka, 2011).

In human patients, STN DBS induces impulsivity when the subjects are confronted with a high conflict situation, indicating that the STN serves to hold the competing possible responses before the appropriate response is made in normal state (Frank et al., 2007). In the same paper, Frank et al. (2007) showed that this finding could be replicated by a computer model where the STN was activated by the pre-SMA in case of high conflict and where STN DBS inactivates or induces high-frequency firing pattern in the STN.

However, the rat study using delay discounting does not support a role of STN in impulsive choice, since STN lesions do not induce a shift for the small immediate reward when the delay increases (Winstanley et al., 2005). Since this task is sensitized to reward and satiety and STN has been shown to be involved in motivation, and especially for food reward (Baunez et al., 2002), it might well be that the effects reported are the result of increased motivation for the larger reward after STN lesion. Therefore, the involvement of STN in impulsive choice remains to be further investigated.

1-2 Perseveration

Another important effect of the STN lesion in the rats, showed in a variety of different tasks, is an increase in perseverative behaviour. Indeed, bilateral lesion of the STN increases perseverative responses both in the aperture and in the magazine during the 5-CSRT (Baunez and Robbins, 1997) – as did the pharmacological inactivation and high frequency stimulation of the STN (Baunez and Robbins, 1999; Baunez et al., 2007).

The switching task, requiring the subject to inhibit a response and select another more appropriate response in the same time, is especially useful to study perseveration. Typically, the subject first learns to associate the cue “A” with the action “A” and the cue “B” with the action “B” (Isoda and Hikosaka, 2008; Hikosaka and Isoda, 2010). If the cue changes from “A” to “B”, the subject who was prepared to perform response “A” has to switch to perform response “B” in order to succeed. In the monkey, STN neurons are modulated in a switching task, especially during the switching trials, before any saccade and usually when the saccade was switched to the contralateral side (Isoda and Hikosaka, 2008).

Blocking NMDA receptors in the STN decreases accuracy by increasing switching error in rats performing a cross-maze switching task where a visual cue indicated to the animal in which arm it should turn (Baker and Ragozzino, 2014).

Interestingly however, STN DBS applied for the treatment of obsessive compulsive disorders seems to be particularly efficient in decreasing compulsivity (Mallet et al 2008), that could be associated with perseverations in the animal models described here. Although this might seem paradoxical result, it can be also explained by the effect of STN DBS to facilitate the switch to another activity for the patient as previously discussed (see for review Baunez et al 2011).

1-3 Error in the 2-cues/2-rewards task

In the 2C2R task, the rats have to press the lever for 1 sec, after 400 ms of lever press a cue light appears next to the lever, either on the right – predicting reward “A” – or on the left – predicting reward “B”. At the end of the 1 sec period, a tone indicates that the animal can release the lever and go in the magazine (to the opposite side of the chamber) to fetch their reward (Lardeux et al., 2009; 2013; Breyse and Baunez, 2013). We designed the task in such manner to be able to separate the motor processes from the non-motor processes. Indeed, former studies testing STN lesions in various behavioural tasks have revealed that STN is involved not only in motor processes, but also in various processes in an independent manner, such as attention, motivation, and control of inhibition (Baunez and Robbins, 1997). Since these processes can be involved in parallel, it is the reason why we have designed a task allowing that the motor activity required to press the lever down and holding it down could be recorded and serve as baseline since it is maintained at a constant level. Then, at the occurrence of the cue-light (reward-related event), the changes we note necessarily exclude the motor activity. The movement at the lever release is the same for both correct and incorrect trials. However, we have noticed differences in the STN neuronal responses that suggest that these changes in activity are not related to motor activity.

In this task, when the rats make an error, it means that they released the lever too early. If the early withdrawal occurred after the presentation of the cue light, it allowed studying the errors in execution control, depending on the reward expected in the current trial.

STN neurons predict execution error

Indeed, the analysis of the z score of the population firing activity revealed that the level of activity at the presentation of the cue could be a predictor of a future premature lever release, i.e. an error (Lardeux et al., 2009; 2013). The average firing rate in error trials was higher than in correct trials (Figure 1). Given our former lesion studies showing that STN lesion increase impulsivity and premature lever release in various tasks (see for review Eagle and Baunez, 2010), one might have predicted that inhibition of the STN would result in premature lever release and then error of execution of the task, but it is the opposite effect that happens to be the case here. Interestingly also, when the animals were working for both sucrose and cocaine, the firing rate of the neurons modulated by the cue in the error trials was higher in the cocaine error trials than in the sucrose error trials (Lardeux et al., 2013).

The specific neuronal modulation in error trials might reflect that these neurons promote an anticipated lever release and are implicated in coding impulsive action. This is not in line with the behavioural measures showing that there is a trend towards longer reaction times for cocaine than sucrose trials. Another hypothesis is, that the animals were not expecting this particular cue in these trials and that this firing reflects the unexpected presentation of that cue.

‘Oops’ and ‘Error Sensitive’ neurons

Two populations of neurons were distinguished within the STN by their response at the moment of the lever release. A large population of neurons was modulated differently in the correct and in the incorrect trials (‘Error Sensitive’ neurons). Within these neurons, some belong to the second population that was only modulated in the incorrect trials when the lever release was anticipated (‘Oops’ neurons) (Figure 2). These specific neuronal populations are likely representing the frustration in response to the reward expectation not obtained. Indeed, these populations responding only for incorrect responses were almost totally segregated for either reward “A” or reward “B”, with a majority for the preferred reward (32% sucrose) than for the less preferred reward (4% sucrose, cocaine or quinine) (Lardeux et al., 2009; 2013; Breysse and Baunez, 2013). In contrast, for the larger population of neurons modulated by the error execution – those we called ‘Error Sensitive’ neurons (ESN) – the majority exhibited a different modulation between correct and incorrect trials for the less preferred reward (4% sucrose or quinine) (Breysse and Baunez, 2013). We hypothesized thus that the ESN and ‘Oops’ neurons give a global representation of the missed preferred vs the missed non preferred reward, maybe helping the animal to modify his performance appropriately for the following trials. This changing of neuronal activity would thus help in the selection of the appropriate action, as suggested by the computational models of the basal ganglia (BG) (Frank, 2006; Wiecki and Franck 2013). Interestingly, although the STN is organized into various functional subterritories, mostly motor, associative and limbic, based on anatomical connectivity and clinical outcomes of STN DBS in PD or OCD patients, the histological analyses of our rats have shown that the error-related responses are distributed throughout the STN (Lardeux et al., 2009; 2013; Breysse et al., in preparation). We have previously shown in the macaque that reward-related neurons could be found in the most supposedly motor part of the STN (Darbaky et al., 2005), and observed that STN lesions, given that they encompass the limbic territory, do not need to extend to the entire STN to affect the motivation of rats.

1-4 Error pathways

The error reported in our studies are mostly classified “execution error” and reflect an impulsive lever release, a default in inhibitory processes. In a thorough review, Eagle and Baunez (2010) highlight that a neural circuitry comprising the orbito-frontal cortex (OFC), the dorso-medial Striatum (DMstr) and the STN may be central to the inhibition of inappropriate impulsive-action and perseverative-compulsive behaviour in the rats. This circuitry is close to the one proposed for the human brain that includes the right inferior frontal gyrus (rIFG), the striatum and the STN (Aron and Poldrack, 2006; Wiecki and Frank, 2013). Furthermore, different regions in the prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex (ACC) and the pre-supplementary motor area (pre-SMA) seem to be involved in switching trials and in behavioural error during task execution and could drive the STN modulation (Isoda and Hikosaka, 2008; Hikosaka and Isoda, 2010; Amiez et al., 2005) (Figure 3A). In case of a stop-signal or in the switch trials, the pre-SMA, and/or the ACC and/or the OFC are excited, and since these structures send glutamatergic projections to the STN, it results in an increase of the STN activity (Isoda and Hikosaka, 2008; Aron and Poldrack, 2006; Schmidt et al., 2013; Wiecki and Frank, 2013). The STN activates the SNr neurons which results in the inhibition of the target structure of the BG output (the colliculus superior in case of saccade for example; the thalamus for other behaviour) and behaviourally, to a stop or a switch in the response (Hikosaka and Isoda, 2010). In a recent study, it has been shown that STN activity did not differ between correct versus failed stop trials just after the stop cue (Schmidt et al., 2013). However, although the article does not highlight it, there is a difference in the STN neuronal firing activity between correct stop and failed stop trials. This difference does not occur at short term (15 ms), immediately after the presentation of the stop signal, but later, as if it was a signaling of the failure at inhibiting the response. This is in line with the ‘Oops’ neurons reported in our studies.

2. STN and reward prediction error

Reward prediction error when changes in reward expected

The reward prediction error (RPE) paradigm is based on the observation that dopaminergic (DA) neurons in the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra pars

compacta (SNc) increase their activity when the differential between expectation and reward is positive and decrease their activity when this differential is negative (Schultz, 1998). Interestingly, the STN receives direct dopaminergic input from VTA (Brown et al., 1979; Campbell et al., 1985; Lavoie et al., 1989; Hassani et al., 1997; Francois et al., 2000). Moreover, different structures projecting to the STN encode RPE, like the striatum (and especially its tonically activated neurons (TANs)) (Apicella et al., 2009), or the PFC (Asaad and Eskandar, 2011). A recent anatomical study showed that input from different areas of the PFC converged in the medial tip of the STN in the monkey (Haynes and Haber, 2013), suggesting that STN activity could result in the integration of informations from DA neurons and glutamatergic cortical neurons. Since various structures projecting to the STN encode RPE, we hypothesized that the STN may encode it too.

Recent studies on non-anesthetized rats showed that one of the STN neurons' properties is to adapt their selectivity in firing to a new reinforcer introduced in an unpredictable manner and whatever its nature (Lardeux et al., 2009; 2013; Breysse and Baunez, 2013). This adaptation of STN neurons selectivity to an unexpected reinforcer, suggests that STN neurons could encode RPE.

Through the following paragraphs, we summarize our work done on the STN in order to understand how the STN could adapt its firing rate to encode these RPE.

2-1 Sucrose challenges

In our 2009 study, animals performed the 2C2R task with two solutions of sucrose as their two rewards: 32% sucrose (preferred reward) and 4% sucrose (Lardeux et al., 2009). We then replaced alternatively each sucrose solution by water solution to assess to ability of the STN neurons to adapt to a reward change and to the modified contrast (4% becoming the preferred reward when 32% sucrose was replaced by water). When the 32% sucrose was replaced by water, when the originally high contrast (32% sucrose vs 4% sucrose) became a small contrast (water vs 4% sucrose), we noticed that the animals were less motivated to work and that the STN neurons encoding the 32% sucrose solution were not modulated anymore and more responsive neurons were modulated by both reinforcers. In contrast, when we replaced the 4% sucrose solution by water, when the contrast remained almost the same, the motivation of the animals for the water solution did not differ from that for 4%, suggesting that the 4% sucrose solution was not more reinforcing than water. Less neurons were then modulated by both reinforcers and the number of neurons modulated by water had increased (Figures 4A and 4B).

These results show that a part of the STN neurons could adapt their firing to the occurrence of a new reward and, at the population level, that STN neurons could encode the contrast between rewards.

In these first challenges, we studied the reactivity of the STN to contrast changes with rewards of the same nature. Regarding the opposite effects of STN lesions on motivation for substances of different nature like cocaine and sucrose (Baunez et al., 2005), the next step was to study the STN neurons adaptation to cocaine.

2-2 Cocaine challenges

In our 2013 study, animals performed the 2C2R task with one solution of sucrose – 32% sucrose for half of the rats (S32 group) and 4% sucrose for the other half (S4 group) – and cocaine (Lardeux et al., 2013). In the S4 group, replacing the cocaine by a saline solution had no behavioural effects, but the number of neurons modulated by saline decreased when compared to those modulated by cocaine. In the S32 group, the animals were less motivated for saline than for cocaine and the population of STN neurons modulated differentially for both rewards increased (Figures 3C and 3D). In a second part of the study we replaced each sucrose solution by a 10% sucrose solution. In the S4 group this change led to an increased motivation for both reinforcers (cocaine and sucrose) and the number of neurons modulated by the sucrose solution increased. In contrast, in the S32 group, for which the rewarding effect of the sucrose solution was then diminished, this replacement led to a (small) decreased number of neurons modulated by the sucrose solution. Here, the data show that STN neurons could adapt their activity to the contrast existing between cocaine and sucrose and these neurons could also be modulated by the contrast between two substances of a different nature. This adaptation seems to be based on the relative preferred reward, whatever the nature.

So far, we have seen the adaptation of the STN neurons to positive and reinforcing agents such as sucrose or cocaine. Since DA neurons are known to be excited by positive or negative unpredicted events, independent of their nature, it was important to address the question whether STN neurons could be modulated by an aversive substance. The STN activity has thus been recorded when the sucrose solution was replaced by a bitter substance: quinine.

2-3 Quinine challenges

In this study, animals were also trained with 32% sucrose and 4% sucrose as the two reinforcers (Breyse and Baunez, 2013). Then, in the middle of each session, we replaced the 4% sucrose solution by quinine, a bitter and aversive substance. In this case, the rats were less

motivated for the quinine. This was illustrated by an increased time to reach the magazine when quinine was announced, when compared to the movement time for former 4% sucrose solution. Interestingly enough, we noticed that the STN neuronal specificity of response was totally reset after such a change, as a neuron responsive to the 32% sucrose cue-light did not necessarily continue to respond to 32% sucrose cue-light after quinine had replaced 4% sucrose (i.e: a 4% sucrose specific neuron could either become a 32% sucrose specific neuron or could also stop responding to the cue-lights, etc.). This reallocation of activity also suggests that the STN neurons may adapt their activity not only to the predicted reward but also depending on the second reward available. It thus seems that STN neurons attribute a new value to a same reinforcer depending on the context in which it is presented, as if the contrast between rewards was encoded into some extent within the STN.

RPE in case of omission of the expected reward

We have seen that positive or negative differential in reward prediction error could generate changes in activity within the STN. However, we did not see a consistent change such as excitation for a positive differential versus inhibition for negative one, as for the DA neurons. One condition that is more comparable to the DA study consists in omitting the predicted reward. In a last experiment we have thus addressed this issue in order to understand how the STN could encode reward omission. In this condition, responsive DA neurons from VTA respond to omission by an inhibition. In our experiment, we used the same 2C2R task, except that in 20% of all the trials the reward (4% or 32% sucrose solution) was not delivered. In this task we found that some STN neurons were modulated by the reward omission; most of these neurons exhibited an inhibition. Interestingly, although these neurons responded to both omission of 32% and 4% sucrose, most of them showed a stronger modulation when the preferred (32% sucrose) reward was omitted compared to when the less preferred reward was omitted (4% sucrose).

Reward prediction error pathways

The fact that STN neurons adapt their activity in presence of an unexpected reward and encode unexpected reward omission, by signaling unexpected events like DA neurons did, suggests that STN can encode RPE. We have also seen in this review that this RPE could be modulated by the value of the reinforcer. However, the way that STN could encode RPE is still

unclear; the mechanism might imply various systems such as the BG circuitry, its modulation by the DA inputs and/or by the cortical inputs.

In the case of reward omission, we saw that the majority of STN neurons responded by an inhibition, like the DA neurons in the same situation (Schultz, 1998). This suggests that these responses in the STN could be under the direct influence of the DA terminals. However, in the STN, there are also neurons responding to reward omission by an increased firing rate. These activation and inhibition could also arise from the striatum influence. Indeed, it has been shown that striatal TANs could encode reward omission by decreasing or increasing their activity (Apicella et al., 2009). Although TANs are only interneurons within the striatum, their influence on the GABAergic striatal neurons of the indirect pathway could modulate the external Globus Pallidus neurons, which in turn, could modulate the STN. Moreover, it has been shown, in the rat, that striatal neurons encode RPE in the same manner as DA neurons (Oyama et al., 2010). It might also be possible that these activated neurons are directly under the influence of the hyperdirect pathway originating in the prefrontal cortex (PFC) since some frontal structures are also involved in error control, as mentioned in the first part of this review, or encode RPE, as for example the PFC (Asaad and Eskandar, 2011). However, if it is known that DA neurons of VTA are modulated by PFC neurons (Imperato et al., 1990; Kalivas and Stewart, 1991; Kalivas et al., 1993; Jo et al., 2013), a recent study (Jo et al., 2013) has shown that the inactivation of the PFC leads to increase the firing of DA neurons of VTA suggesting that PFC provides informations to the VTA regarding expected rewards.

In the case of sucrose, cocaine and quinine challenges, we considered the RPE as the replacement of expected reward by an unexpected and novel positive or aversive reinforcer. In these challenges, as for the omission challenge, we found activation and inhibition for each event. Indeed, at the predicting cue light, STN neurons were mainly inhibited, whereas, at the reward delivery STN neurons were mainly activated. At the population level our data strongly suggest that STN neurons encode the information related to the contrast between two rewards presented (relative preference/subjective value). Since subjective value has been shown to be mainly encoded by frontal cortices (Tremblay and Schultz, 1999; Watanabe and Sakagami, 2007), these activities could mainly originate from the PFC influence on STN. However, a recent study has shown that the amplitude of the RPE signals of DA neurons could also be modulated by the subjective value of rewards (Lak et al., 2013). It thus appears that the critical structures involved here could be PFC, VTA and STN. STN is obviously under the direct influence of both PFC and VTA, but whether it plays a role of filtering the information or simply acts as a relay remains to be elucidated (Figure 3B).

Conclusion

In conclusion, we have seen here that STN is in a position to act as a controller on many aspects of behaviour. STN inactivation affects the control of inhibition, while STN neurons can encode executive error. We have also shown that STN neurons encode relative reward values and adapt to changes in rewards available, as well as reward omission, suggesting a role in reward prediction error. It thus seems that STN integrates error signal to possibly help selecting the most appropriate response for the favored reward possible. These abilities of STN neurons to encode different types of information to modulate their activity, position the STN as a critical brain controller. It is therefore not surprising to see, not only the list of possible applications of STN DBS growing over time, but also the list of possible complications associated with STN manipulations as well. These latter are particularly important to consider in the current development of DBS surgery from neurological to psychiatric disorders (Krack et al 2010).

Acknowledgements:

We thank the CNRS, the Aix Marseille University, the ANR (ANR-05-JC05_48262 and ANR-09-MNPS-028-01 to C. Baunez), the Fondation de France (Parkinson committee)

References

- Aleksandrova LR, Creed MC, Fletcher PJ, Lobo DS, Hamani C, Nobrega JN., 2013. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus increases premature responding in a rat gambling task. *Behav Brain Res.* May 15;245:76-82.
- Amalric M, Koob GF., 1989. Dorsal pallidum as a functional motor output of the corpus striatum. *Brain Res.* Apr 3;483(2):389-94.
- Amiez C, Joseph JP, Procyk E., 2005. Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *Eur J Neurosci.* Jun;21(12):3447-52.
- Apicella P, Deffains M, Ravel S, Legallet E., 2009. Tonicly active neurons in the striatum differentiate between delivery and omission of expected reward in a probabilistic task context. *Eur J Neurosci* 30:515–526.
- Aron AR, Poldrack RA., 2006. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* Mar 1;26(9):2424-33.
- Asaad WF, Eskandar EN., 2011. Encoding of both positive and negative reward prediction errors by neurons of the primate lateral prefrontal cortex and caudate nucleus. *J Neurosci.* Dec 7;31(49):17772-87.

- Baker PM, Ragozzino ME., 2014. The prelimbic cortex and subthalamic nucleus contribute to cue-guided behavioral switching. *Neurobiol Learn Mem.* Jan;107:65-78.
- Baunez C, Christakou A, Chudasama Y, Forni C, Robbins TW., 2007. Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur J Neurosci.* Feb;25(4):1187-94.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M. and Amalric, M., 2005. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.*, 8 (4): 484-489.
- Baunez C, Amalric M, Robbins TW., 2002. Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* Jan 15;22(2):562-8.
- Baunez C, Humby T, Eagle DM, Ryan LJ, Dunnett SB, Robbins TW., 2001. Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur J Neurosci.* Apr;13(8):1609-16.
- Baunez C, Robbins TW., 1999. Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl).* Jan;141(1):57-65.
- Baunez C, Robbins TW., 1997. Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci.* Oct;9(10):2086-99.
- Baunez C, Amalric M., 1996. Evidence for functional differences between entopeduncular nucleus and substantia nigra: effects of APV (DL-2-amino-5-phosphonovaleric acid) microinfusion on reaction time performance in the rat. *Eur J Neurosci.* Sep;8(9):1972-82.
- Baunez C, Nieoullon A, Amalric M., 1995. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci.* Oct;15(10):6531-41.
- Baunez C., Yelnik J., Mallet L., 2011. Six questions on the subthalamic nucleus: lessons from animal models and stimulated patients. *Neuroscience* 198:193-204.
- Benis D, David O, Lachaux JP, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, Chabardès S, Bastin J., 2013. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage.* Dec 22. S1053-8119(13): 01252-4.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR., 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* Sep 21;249(4975):1436-8.
- Breyse E, Baunez C 2013. Subthalamic nucleus encodes appetitive and aversive reinforcers, execution error and reward prediction error, in rat. *Society for Neurosci.* Abst 674.08
- Brown, L. L., M. H. Markman, L. I. Wolfson, B. Dvorkin, C. Warner and R. Katzman., 1979. A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science.* 206(4425): 1416-8.
- Campbell, G. A., M. J. Eckardt and F. F. Weight., 1985. Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Research.* 333(2): 261-70.

- Darbaky Y, Baunez C, Arecchi P, Legallet E, Apicella P. 2005. Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport*. Aug 1;16(11):1241-4.
- Darbaky Y, Forni C, Amalric M, Baunez C., 2003. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *Eur J Neurosci*. Aug;18(4):951-6.
- Eagle DM, Baunez C., 2010. Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci Biobehav Rev*. Jan;34(1):50-72.
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW., 2008. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*. Jan;18(1):178-88.
- Francois, C., C. Savy, C. Jan, D. Tande, E. C. Hirsch and J. Yelnik., 2000. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTPtreated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol* 425(1): 121-9.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ., 2007. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. Nov 23;318(5854):1309-12.
- Frank M.J., 2006. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks* 19;1120–1136.
- Hassani, O.-K., C. François, J. Yelnik and J. Féger., 1997. Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research* 749(1): 88-94.
- Haynes, W. I. and Haber, S. N., 2013. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci*. 33: 4804–481.
- Hikosaka O, Isoda M., 2010. Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci*. Apr;14(4):154-61.
- Imperato A, Honroe T, Jensen LH., 1990. Dopamine release in the nucleus accumbens is under glutamatergic control through non-NMDA receptors: a study in freely moving rats. *Brain Research*. 530:223– 228.
- Isoda M, Hikosaka O., 2011. Cortico-basal ganglia mechanisms for overcoming innate, habitual and motivational behaviors. *Eur J Neurosci*. Jun;33(11):2058-69.
- Isoda M, Hikosaka O., 2008. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci*. Jul 9;28(28):7209-18.
- Jo YS, Lee J, Mizumori SJ., 2013. Effects of Prefrontal Cortical Inactivation on Neural Activity in the Ventral Tegmental Area *The Journal of Neuroscience*, May 8, 33(19):8159–8171.
- Kalivas PW, Sorg BA, Hooks MS., 1993. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmac*. 4:315–334.
- Kalivas PW, Stewart J., 1991. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Review*. 16:223–244.
- Krack P, Hariz M, Baunez C, Guridi J, Obeso J, 2010. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry. *Trends Neurosci*. 33(10):474-84

- Lak A, Stauffer WR, Schultz W., 2014. Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 11;111(6):2343-8.
- Lardeux S, Paleressompoulle D, Pernaud R, Cador M, Baunez C., 2013. Different populations of subthalamic neurons encode cocaine versus sucrose reward and predict future error. *J Neurophysiol*. Oct;110(7):1497-510.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompoulle, D. and Baunez, C., 2009. Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J Neurophysiol.*, 102 (4): 2526-2537.
- Lavoie, B., Y. Smith and A. Parent., 1989. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 289(1): 36-52.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL., 1995. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord*. Sep;10(5):672-4.
- Li CS, Yan P, Sinha R, Lee TW., 2008. Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*. Jul 15;41(4):1352-63.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL., 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. Jan 14;345(8942):91-5.
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei VMattei VMattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A; STOC Study Group., 2008. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. Nov 13;359(20):2121-34.
- Oyama K., Hernádi I., Iijima T., and Tsutsui K., 2010. Reward Prediction Error Coding in Dorsal Striatal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. Aug 25, 30(34):11447–11457.
- Pelloux Y, Baunez C., 2013. Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored. *Curr Opin Neurobiol*. Aug;23(4):713-20.
- Phillips JM, Brown VJ., 2000. Anticipatory errors after unilateral lesions of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a failure of response inhibition. *Behav Neurosci*. Feb;114(1):150-7.
- Robbins TW., 2002. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)*. Oct;163(3-4):362-80.
- Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, Paleressompoulle D, Cador M, Baunez C., 2010. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jan 19;107(3):1196-200.
- Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD., 2013. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci*. Aug;16(8):1118-24.
- Schultz W., 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. Jul;80(1):1-27.
- Tremblay, L. and Schultz, W. (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398, no. 6729, pp. 704-708.

Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA., 2000 Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* Apr;42(3):324-47
Uslaner JM, Robinson TE., 2006. Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? *Eur J Neurosci.* Oct;24(8):2345-54.

Watanabe M, Sakagami M. (2007) Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* Sep;17 Suppl 1:i101-9.

Whittier JR, Mettler FA., 1949. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey; hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions; with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol.* Jun;90(3):319-72.

Whittier JR., 1947. Ballism and the subthalamic nucleus hypothalamicus; corpus luysi review of the literature and study of 30 cases. *Arch Neurol Psychiatry.* Dec;58(6):672-92.

Wiecki TV, Frank MJ., 2013. A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychol Rev.* Apr;120(2):329-55.

Winstanley CA, Baunez C, Theobald DE, Robbins TW., 2005. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci.* Jun;21(11):3107-16.

LEGENDS

Figure 1: STN response to cue light as a predictor of executive error. A and B: Mean firing rate of the neuronal responses after the cue light in correct (black line) and incorrect (gray line) trials for 32% sucrose (A) and 4 % sucrose (B). The arrow indicates the initiation of the lever press (LP). **C and D:** Mean firing rate of the neuronal responses after the cue light in correct (black line) and incorrect (gray line) trials for cocaine (C) and sucrose (D). The arrow indicates the initiation of the lever press (LP). **: $p < 0.001$ compared to the mean firing rate during correct trials. #: $p < 0.001$ compared to the mean firing rate during incorrect sucrose trials. *Adapted from Lardeux et al. 2009, 2013.*

Figure 2: STN response during error. A and B: Example of a “oops” cocaine STN neuron. Firing pattern for cocaine (A) and sucrose (B) trials for the same neuron, at lever release (LR) following the cue light are represented for incorrect (left) and correct (right) trials. Rasters are centered on the occurrence of the lever release (LR, $t = 0$). Top: raster plot of spike firing on each trial with the top row of dots corresponding to the first trial. Bottom: mean firing rate across all trials, bin size is 50 ms. *Adapted from Lardeux et al. 2013.*

Figure 3: Schematic representation of the STN position in error circuitry. A: STN in the inhibitory pathway. During a ‘go trial’ the striatum is activated and inhibit the SNr which desinhibits the output target of the basal ganglia: thalamus or colliculus superior, allowing the animal to perform the appropriate

action: movement or eye saccade. During a no-go trial, a stop trial or a switch trial, the STN is activated and activates the SNr which inhibits the output target of the basal ganglia: thalamus or colliculus superior, allowing the animal to stop the inappropriate pre-programmed/ongoing action and to perform the appropriate one instead. **B:** STN in the reward prediction error pathway. During omission and reward prediction error, the level of dopamine (DA) at the STN synapses decreases, modulating the excitatory inputs coming from the prefrontal cortex (PFC) - which in return modulates the DA neurons originating in the VTA and the substantia nigra pars compacta (SNc) - and the inhibitory inputs coming from the indirect pathway: the external globus pallidus (GPe) and the ventral pallidum (VP) modulated by striatal neurons. Then, the STN - probably in order to help to take a decision - integrates all these informations to send these informations back to the VP and to the SNr.

Figure 4: Challenge sessions: behavioral results and neuronal responses. A and B left: Movement time during correct trials for 4% (light grey) and 32% (dark grey) sucrose when water replace 32% sucrose (A) and when water replace 4% sucrose (B). **C and D left:** Reaction time during correct trials for 4% (S4 group, left) or 32% (S32 group, right) sucrose (white bar) and cocaine (black bar) when saline replaced cocaine (C) and when 10% sucrose replaced 32% or 4% sucrose (D:). **A, B, C and D right:** Effect of challenge on the proportion of "exclusive", "selective" and "similar" neurons at magazine entry. C and D: in the S4 and S32 groups (left and right panel respectively). *, **: $p < 0.05$, $p < 0.001$ compared to "standard" condition. #, ###: $p < 0.05$, $p < 0.001$ compared to S4 group. *Adapted from Lardeux et al. 2009, 2013.*

FIGURES

Figure 1:

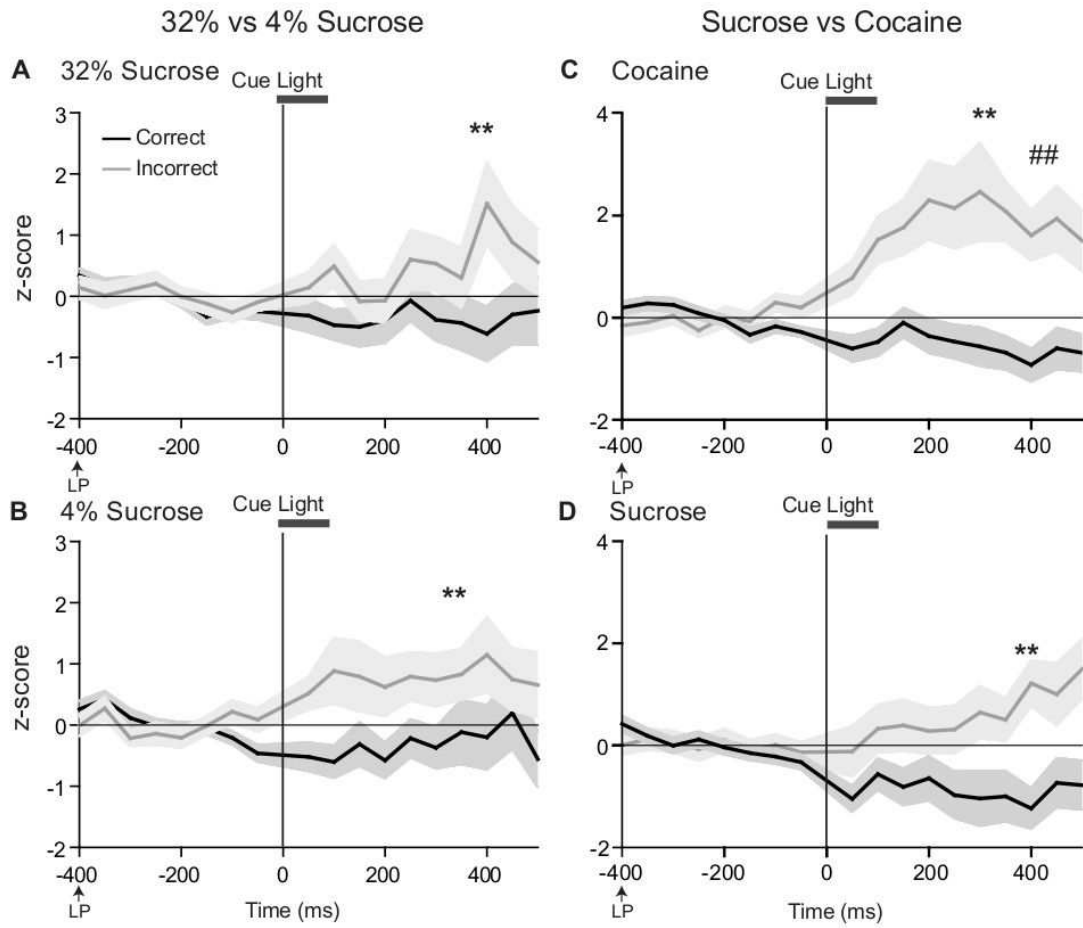


Figure 2:

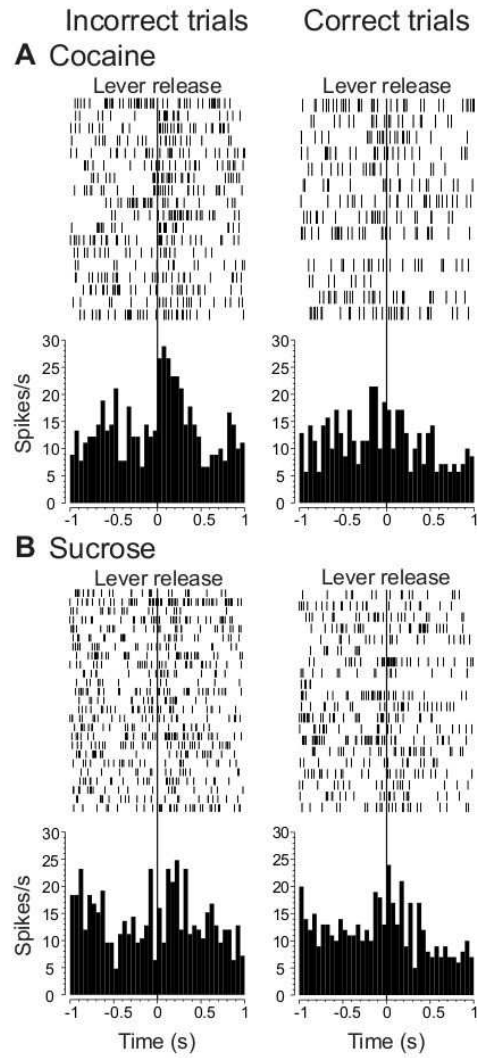


Figure 3:

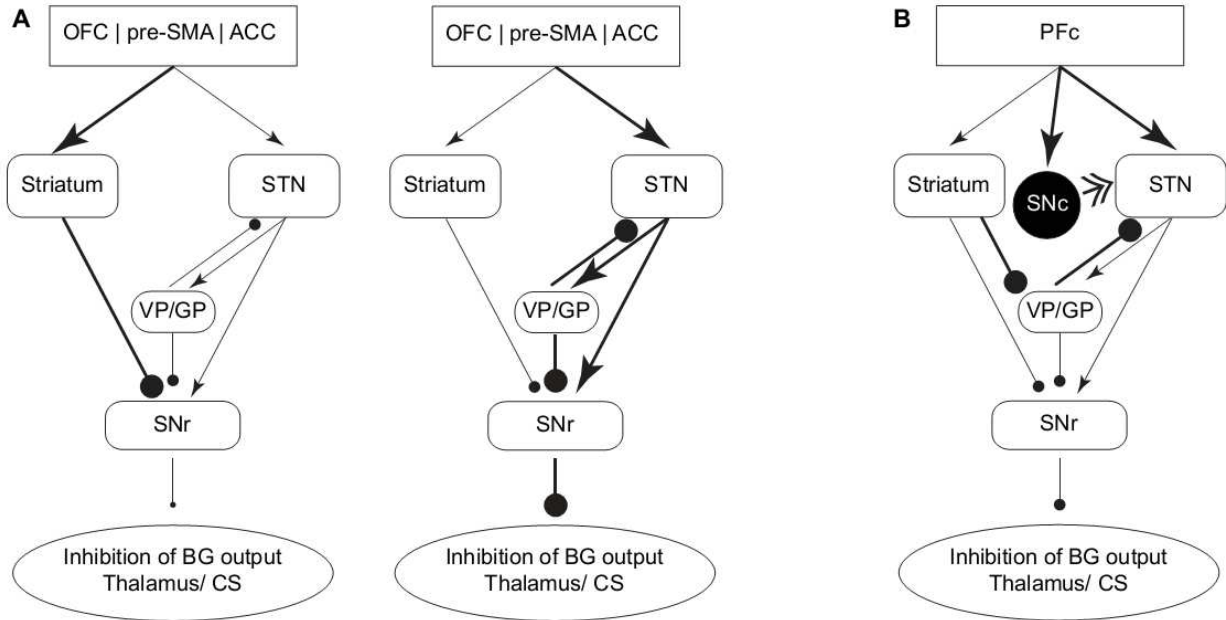
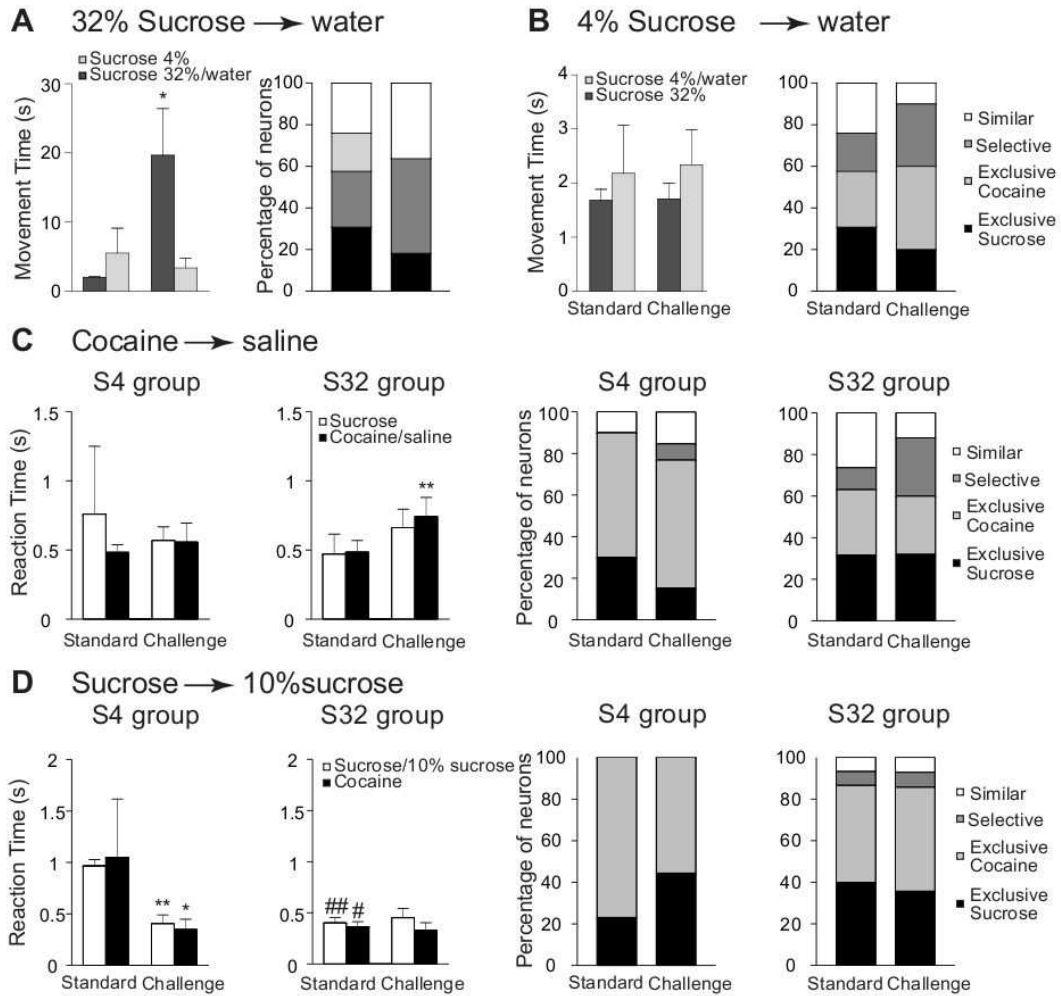


Figure 4:



[First evidence of a hyperdirect prefrontal pathway in the primate: precise organization for new insights on subthalamic nucleus functions](#)



First evidence of a hyperdirect prefrontal pathway in the primate: precise organization for new insights on subthalamic nucleus functions

Simon Nougaret, Julie Meffre, Yann Duclos, Emmanuel Breyse and Yann Pelloux*

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289 CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille, France

*Correspondence: yann.pelloux@univ-amu.fr

Edited by:

Hagai Bergman, The Hebrew University, Israel

Reviewed by:

Atsushi Nambu, National Institute for Physiological Sciences, Japan

Luc Mallet, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France

Keywords: subthalamic nucleus, prefrontal cortex, hyperdirect pathway, labeling, deep brain stimulation, anatomy, limbic processes

A commentary on

The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation

by Haynes, W. I. and Haber, S. N. (2013). *J. Neurosci.* 33, 4804–4814.

The direct connections from the cortex to the subthalamic nucleus (STN), the so-called hyperdirect pathway, is known for the cortical motor areas and plays a top-down executive control on basal ganglia (BG). However, little was known regarding the projections onto the STN from anterior and ventral prefrontal regions involved in more integrated functions such as decision making or reward related processes.

The large-scale study by Haynes and Haber aimed to trace the hyperdirect pathway from different territories of the prefrontal cortex and motor areas to determine the levels of convergence and segregation of these projections onto the different subterritories of the STN. Their first objective was to delineate all frontal inputs to the STN in monkeys, extending to primate those already described in rodents (Berendse and Groenewegen, 1991). They impressively targeted many areas constitutive of four prefrontal regions: ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), orbitofrontal cortex (OFC), dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and dorsal prefrontal cortex (dPFC), and established that all of them project onto the STN. These cortices are differentially

involved in cognitive, motivational and emotional processes. Do these distinct information funnel in the STN or remain processed separately by STN subterritories? The second objective was to delineate a limbic STN based on the topography of the projections from areas of the vmPFC, OFC, and dACC, involved in reward-related processes. The authors mapped the limbic part of the STN from the medial tip of the nucleus to the lateral part of the LH. However, since not all areas from the vmPFC and OFC and other limbic cortices have been investigated, the study does not allow to assess the exact extent of this limbic STN. Finally, the authors examined the convergence and/or segregation of cortico-STN fibers from motor, cognitive and limbic cortical areas. The central part of the STN receives overlapping projections from the majority of labeled cortical afferences. However, motor projections to the dorsal lateral extremities seem to be isolated from those forming the limbic territories, located at the medial tip of the nucleus.

WHAT IS THE FUNCTIONAL RELEVANCE OF THE HYPERDIRECT PATHWAY?

The BG are known to be involved in motor, associative and limbic functions. The convergence of these different types of information onto this set of subcortical structures supports its involvement in action selection. In the circuitry of the BG, the signal conveyed through the cortex-STN hyperdirect pathway reaches the BG outputs before information conveyed through the other pathways. One hypothesis suggests that the STN is able

to integrate information and to act as a decisional threshold to permit or not to perform the action (Frank et al., 2007). The STN would send a global NoGo signal to exert a consequent inhibition on thalamo-cortical activity, providing a high cognitive control in the face of conflict. Alternatively, Peron et al. (2013) have proposed that the STN organizes emotional response patterns among cortical and subcortical limbic structures. Haynes and Haber (2013) provide the first evidence, to our knowledge, for a “limbic” hyperdirect pathway between the OFC/vmPFC and the STN in primates. Functional connections between the STN and the medial prefrontal cortex (mPFC) have been previously characterized in rats in a cognitive task, showing that mPFC/STN disconnection impairs attentional processes and elicits perseverative responding (Chudasama et al., 2003). Alternatively, the functional connectivity of the OFC and the STN remains to be characterized. Separately, OFC and STN inactivations result in similar motivational impairments and hold similar electrophysiological properties such as encoding the relative value of the reward (Tremblay and Schultz, 1999; Lardeux et al., 2013). In addition, these two structures are involved in inhibition control as evidenced by the inability of OFC or STN lesioned rats to repress their ongoing behavior in a stop task (Eagle and Baunez, 2010; Baunez and Lardeux, 2011). To date, functional commonalities could have been attributed to transmission from the OFC to the STN through the classical indirect pathway (*via* the striatum and the external part of the globus pallidus or the ventral pallidum). Now, the monosynaptic

connection between the OFC and the STN, revealed in this study, might be important to explain the effects of the STN manipulations.

Integration of the diverse cortical inputs within the STN is supported by the morphology of its neurons. Indeed, their dendritic fields, particularly at the center of the nucleus, can spread broadly in the structure (Yelnik and Percheron, 1979). At each pole, only the hemifield toward the other pole remains, offering ample surface for the convergence of multiple inputs while preserving the continuous gradient of cortical projections. Topography at the extremities is likely to be conserved if the proximal inputs, originating predominantly from one frontal area, remain more efficient than those more distal, as expected from the decremental propagation of the signal along the dendritic tree. Subregional specificity is not supported by electrophysiological data in monkeys, showing that STN neurons respond to stimuli predictive of reward or reward itself independently of their location within the nucleus (Darbaky et al., 2005) but this remains to be investigated for other functions subserved by the prefrontal cortex.

Regional specialization of the STN has led clinicians to target preferentially the dorsolateral part of this structure, being considered the motor territory, for therapeutic deep brain stimulation (DBS) application for Parkinson's disease. In contrast, DBS of the ventromedial STN has been successfully applied in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) (Mallet et al., 2008). Stimulation at this level decreases the functional activity of the prefrontal cortex (Le Jeune et al., 2010). Because OCD is associated with increased OFC functional activity, the therapeutic benefits of STN DBS could result from an antidromic effect on cortical metabolism. Nevertheless, the same consequences on

prefrontal activity could be detrimental in some PD patients, causing behavioral complications.

In conclusion, Haynes and Haber (2013) provide a novel insight of the mapping of prefrontal connections to the STN. Improved imaging and implantation techniques would greatly help clinicians to reproducibly and precisely implant DBS electrodes in STN subregions. This improvement will enhance the therapeutic efficacy of STN DBS and possibly reduce its side effects.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Christelle Baunez, Sabrina Ravel, and Charles Bradberry for their careful reading of the manuscript and insightful comments.

REFERENCES

- Baunez, C., and Lardeux, S. (2011). Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front. Syst. Neurosci.* 5:83. doi: 10.3389/fnsys.2011.00083
- Berendse, H. W., and Groenewegen, H. J. (1991). "The connections of the medial part of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a parallel organization," in *The Basal Ganglia III*, eds G. Bernardi, M. B. Carpenter, G. Di Chiara, M. Morelli, and P. Stanzione (New York, NY: Plenum), 89–98.
- Chudasama, Y., Baunez, C., and Robbins, T. W. (2003). Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticostriatal interaction. *J. Neurosci.* 23, 5477–5485.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E., and Apicella, P. (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* 16, 1241–1244. doi: 10.1097/00001756-200508010-00022
- Eagle, D. M., and Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 50–72. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.003
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., and Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312. doi: 10.1126/science.1146157
- Haynes, W. I., and Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both

functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.* 33, 4804–4814. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013

- Lardeux, S., Paleressompoulle, D., Pernaud, R., Cador, M., and Baunez, C. (2013). Different populations of subthalamic neurons encode cocaine versus sucrose reward and predict future error. *J. Neurophysiol.* 110, 1497–1510. doi: 10.1152/jn.00160.2013
- Le Jeune, F., Verin, M., N'Diaye, K., Drapier, D., Leray, E., Du Montcel, S. T., et al. (2010). Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 68, 1016–1022. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.033
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M. L., Fontaine, D., et al. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 359, 2121–2134. doi: 10.1056/NEJMoa0708514
- Peron, J., Fruhholz, S., Verin, M., and Grandjean, D. (2013). Subthalamic nucleus: a key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 358–373. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.001
- Tremblay, L., and Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398, 704–708. doi: 10.1038/19525
- Yelnik, J., and Percheron, G. (1979). Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4, 1717–1743. doi: 10.1016/0306-4522(79)90030-7

Received: 30 July 2013; accepted: 23 September 2013; published online: 10 October 2013.

Citation: Nougaret S, Meffre J, Ducloux Y, Breyse E and Pelloux Y (2013) First evidence of a hyperdirect prefrontal pathway in the primate: precise organization for new insights on subthalamic nucleus functions. *Front. Comput. Neurosci.* 7:135. doi: 10.3389/fncom.2013.00135

This article was submitted to the journal *Frontiers in Computational Neuroscience*.

Copyright © 2013 Nougaret, Meffre, Ducloux, Breyse and Pelloux. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

