



Vulnérabilité du réseau neuronal du noyau accumbens à la déficience développementale en acides gras polyinsaturés n-3 : conséquences sur le système de récompense et de motivation

Fabien Ducrocq

► To cite this version:

Fabien Ducrocq. Vulnérabilité du réseau neuronal du noyau accumbens à la déficience développementale en acides gras polyinsaturés n-3 : conséquences sur le système de récompense et de motivation. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0415 . tel-02426197

HAL Id: tel-02426197

<https://theses.hal.science/tel-02426197>

Submitted on 2 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par Fabien Ducrocq

Vulnérabilité du réseau neuronal du noyau accumbens à la
déficience développementale en acides gras polyinsaturés n-3 :
conséquences sur le système de récompense et de motivation

Sous la direction du Dr Pierre Trifilieff

Soutenue le 18 décembre 2018

Membres du jury :

Dr Etienne Coutureau, Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux, France
Pr Nathalie Ginovart, Professeure, Université de Genève, Suisse
Dr Emmanuel Valjent, Chargé de recherche, CNRS, Montpellier, France
Dr Jérôme Baufreton, Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux, France
Dr Elodie Fino, Chargée de recherche, CNRS, Grenoble, France
Dr Serge Luquet, Directeur de recherche, CNRS, Paris, France
Dr Pierre Trifilieff, Chargé de recherche, INRA, Bordeaux, France

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Invité
Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Etienne Coutureau d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et d'examiner ce travail. Mes remerciements s'adressent également à la Pr Nathalie Ginovart et au Dr Emmanuel Valjent pour leur rôle de rapporteur ainsi qu'aux Dr Elodie Fino, Dr Jérôme Baufreton et Dr Serge Luquet d'avoir accepté d'assurer le rôle d'examineur. Je vous exprime toute ma gratitude de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Je remercie également la directrice du laboratoire NutriNeuro, le Dr Sophie Layé, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je souhaite évidemment remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le Dr Pierre Trifilieff. Quelle serait l'ampleur de la déliquescence de mon esprit à l'heure actuelle si tu ne l'avais pas enrichi de ton savoir au cours de ces quatre dernières années ? Comme tu le dis souvent, « Animus imperat corpori, magister dixit » et à cela je réponds « Barba non facit philosophum ».

Mes remerciements s'adressent également aux personnes impliquées dans ce projet. Merci à Roman, Asma, Baptiste et Marie-Lou pour, entre autres, leur motivation sans faille à appuyer sur un bouton pour permettre aux souris d'appuyer sur un levier. Merci à Véro qui nous guide vers les sources du bonheur. Grazie Mille al Dottore Contini.

Merci au gang des électrophysiologistes de m'avoir appris à survivre dans le monde sans pitié du patch, et en particulier les deux patriarches : Bosch-Bouju Sensei et Don Fioramonti.

Merci à l'équipe animalerie pour les soins apportés aux animaux. Et un grand merci à tous les membres du laboratoire pour leur accueil, leur aide et leur soutien. La liste des personnes que je remercie, classé par ordre d'importance décroissant, se trouve en Annexe 4 à la fin du présent manuscrit.

Bien évidemment, merci à mes amis, ma famille et ma concubine sans qui la vie n'aurait pas cette saveur mangue-passion perpétuelle.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui n'auront pas été citées, alors qu'elles le devraient, de me pardonner cette offense.

RESUME

Vulnérabilité du réseau neuronal du noyau accumbens à la déficience développementale en acides gras polyinsaturés n-3 : conséquences sur le système de récompense et de motivation.

De nombreuses pathologies psychiatriques, telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires ou la dépression majeure, bien que très différentes, ont en commun une dysfonction du système de récompense et de motivation en lien avec une altération de la transmission dopaminergique. Par ailleurs, ces pathologies s'accompagnent de modifications du métabolisme lipidique et en particulier d'une diminution des taux en acide docosahexaénoïque (DHA), le principal acide gras polyinsaturé (AGPI) n-3 dans le système nerveux central. Cependant, bien que certaines études cliniques décrivent des effets bénéfiques de suppléments en AGPI n-3 sur certains symptômes psychiatriques, ces résultats restent controversés, et l'implication de la modification du statut lipidique dans l'étiologie de ces pathologies reste très peu étudiée. Le but de ce travail a été d'établir s'il existe un lien causal entre une déficience en AGPI n-3 et certains endophénotypes neurobiologiques et comportementaux caractéristiques de pathologies psychiatriques. En particulier, nous avons fait l'hypothèse que la déficience en AGPI n-3 pourrait conduire à un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique mésolimbique.

Dans cette étude, des tâches de conditionnement opérant chez la souris nous ont permis de mettre en évidence un déficit motivationnel à l'âge adulte induit par une déficience développementale en AGPI n-3 qui est partiellement prévenue par une supplémentation en AGPI n-3 à la naissance, mais pas au sevrage. Ce déficit motivationnel s'accompagne d'une altération de la transmission dopaminergique comme le suggère la réduction de la sensibilité au psychostimulant, l'amphétamine. Plus précisément, nous avons pu montrer que la déficience en AGPI n-3 conduit à une dysfonction des propriétés électrophysiologiques des neurones épineux moyens (medium spiny neurons ou MSN) dans le noyau accumbens (NAc), population neuronale centrale pour la modulation de la motivation. En effet la carence en AGPI n-3 induit une réduction de l'excitabilité des MSNs de la voie directe (dMSNs) qui expriment le récepteur dopaminergique de type D1, associée à une augmentation de la transmission inhibitrice reçue par ces neurones. Ces modifications

sont restaurées par l'application de l'agoniste des récepteurs dopaminergiques D2 (RD2), le quinpirole. Ces données nous ont amené à faire l'hypothèse que la diminution d'excitabilité des dMSNs sous déficience en AGPI n-3 résulte de l'augmentation de la transmission GABA issue des MSNs de la voie indirecte (iMSNs) exprimant le RD2. En accord avec ces résultats, par utilisation d'un transgène Cre-dépendant permettant l'expression de l'acide gras désaturase FAT1, nous démontrons que la normalisation des taux d'AGPI dans les iMSN sélectivement, est suffisante pour restaurer les propriétés électrophysiologiques des dMSNs. Par ailleurs, l'expression de la FAT1 dans les neurones exprimant le D2R – mais pas ceux exprimant le D1R - est suffisante pour normaliser le déficit motivationnel en situation de carence.

Nos résultats montrent donc un lien causal entre des modifications de taux d'AGPI dans une sous-population neuronale spécifique et une altération comportementale. Par ailleurs, notre étude suggère que la diminution des taux d'AGPI décrite dans plusieurs pathologies psychiatriques pourrait directement participer à l'expression de certains symptômes tels que l'avolition ou l'apathie.

Mots clés :

AGPI n-3 ; Dopamine ; Motivation ; Noyau Accumbens ; récepteur D2 ; Neurones Epineux
Moyens

ABSTRACT

Vulnerability of the nucleus accumbens neuronal network to developmental n-3 PUFA deficiency: consequences on the reward and motivation system

Various, though distinct psychiatric disorders, such as Schizophrenia, bipolar disorder or major depression are associated with a dysfunction of the reward system linked to an alteration of dopamine transmission. Furthermore, these pathologies are also accompanied by changes in lipid metabolism and in particular a decrease in the brain content of docosahexaenoic acid (DHA), the main n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) in the nervous system. However, despite that n-3 PUFA supplementation seems to improve or prevent some psychiatric symptoms, these results are still controversial and the implication of brain lipid composition in the etiology of psychiatric endophenotypes has been overlooked. The aim of this study was to investigate a potential causal link between n-3 PUFA deficiency and common neurobiological and behavioral endophenotypes of psychiatric disorders. In particular, the hypothesis was that n-3 PUFA deficiency could lead to dysfunctions of mesolimbic dopamine transmission and associated behaviors.

Using operant conditioning tasks in mice, we showed that developmental n-3 PUFA deficiency leads to a motivational deficit at adulthood, that is partially reversed by n-3 PUFA supplementation starting at birth, but not at weaning. This motivational deficit was associated with an alteration of dopaminergic transmission as revealed by the reduced sensitivity to the psychostimulant amphetamine. More precisely, we showed that n-3 PUFA deficiency leads to alterations in electrophysiological properties of medium spiny neurons (MSNs) in the nucleus accumbens (NAc), main actors in motivational processes. Indeed, MSNs from the direct pathway (dMSNs), that express dopaminergic D1 receptors, displayed a decrease in neuronal excitability in parallel with an increase of inhibitory input onto these neurons. These alterations were reversed by the dopaminergic D2 receptor (D2R) agonist quinpirole. These data led us to hypothesize that the decreased dMSN excitability induced by n-3 PUFA deficiency could result from an increase of the inhibitory input of MSNs from the indirect pathway (iMSNs that expresses D2R), called lateral inhibition. Accordingly, using a transgenic approach that allows the expression of the fatty acid desaturase FAT1 in a cre-

dependent manner, we showed that rescuing appropriate PUFA levels in D2R-expressing neurons selectively (including iMSNs), was sufficient to reverse alterations in electrophysiological properties of MSNs induced by n-3 PUFA deficiency. Moreover, the selective expression of FAT1 in D2-expressing neurons – but not in D1-expressing neurons – reversed the motivational deficit observed in n-3 PUFA deficient mice.

We demonstrated the existence of a causal link between modifications in PUFA levels in a discrete neuronal population and behavioral alterations. Overall, this study suggests that altered PUFA levels, observed in some psychiatric disorders, could directly participate in the development of symptoms such as avolition or apathy.

Keywords :

n-3 PUFA ; Dopamine ; Motivation ; Nucleus Accumbens ; D2 receptor ; Medium Spiny Neurons

UNITE DE RECHERCHE

Laboratoire NutriNeuro – UMR INRA 1286 – Université de Bordeaux

Batiment UFR Pharmacie – 2^{ème} Tranche – 2^{ème} Etage – CC34

Université de Bordeaux, site de Carreire

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex – France



SOMMAIRE

Résumé.....	5
Abstract.....	9
Sommaire	15
Liste des illustrations	21
Liste des abréviations	23
Introduction	25
1. Motivation, traitement de la récompense et système mésolimbique.....	25
1.1. Définition de la motivation	25
1.2. Modélisation de la motivation.....	28
1.2.1. Chez l'animal.....	29
1.2.1.1. Les tâches de ratio progressif (PR).....	30
1.2.1.2. Les tâches de choix liées à l'effort	30
1.2.2. Chez l'Homme	32
1.3. Les troubles de la motivation	36
1.3.1. Symptomatologie des désordres motivationnels	36
1.3.2. Les pathologies associées aux troubles de la motivation.....	39
1.4. Bases neurales.....	44
1.4.1. Le réseau neuronal de la motivation.....	44
1.4.2. Le système dopaminergique.....	48
1.4.2.1. La dopamine	48
1.4.2.2. Transmission mésolimbique et motivation	54
1.5. Les pathologies associées aux troubles de la motivation : la transmission mésolimbique comme endophénotype commun ?.....	60
1.5.1. Observations cliniques	60
1.5.1.1. La schizophrénie	60
1.5.1.2. La dépression majeure.....	61
1.5.1.3. Les troubles bipolaires	62
1.5.1.4. Les maladies de Parkinson et d'Huntington	63
1.5.1.5. L'addiction	64
1.5.1.6. Autres pathologies	64
1.5.2. Les traitements dopaminergiques.....	65
2. La déficience en AGPI comme facteur de risque transdiagnostique	69

2.1.	AGPI et fonctions cérébrales	70
2.1.1.	Généralités.....	70
2.1.1.1.	Structure, nomenclatures, classification	70
2.1.1.2.	Synthèse	71
2.1.1.3.	Sources alimentaires.....	72
2.1.2.	Les AGPI dans le cerveau	73
2.1.2.1.	Mécanismes de transport.....	73
2.1.2.2.	Composition du cerveau.....	76
2.1.2.3.	Spécificités régionales et structurelles	77
2.1.3.	Mécanismes d'action des AGPI.....	78
2.1.3.1.	Rôle structural des AGPI : impact sur la neurotransmission	78
2.1.3.2.	Rôles des AGPI dans la signalisation lipidique	83
2.1.3.3.	Rôles des AGPI dans l'inflammation	84
2.1.3.4.	Rôle des AGPI dans le développement cérébral	85
2.2.	Déficiences en AGPI n-3, pathologies psychiatriques et transmission dopaminergique	87
2.2.1.	Déficiences en AGPI n-3 et pathologies psychiatriques.....	87
2.2.1.1.	La schizophrénie	89
2.2.1.2.	La dépression majeure.....	90
2.2.1.3.	Les troubles bipolaires	90
2.2.2.	Origine et réversibilité des perturbations en AGPI.....	91
2.2.2.1.	Impact de la nutrition sur les taux d'AGPI n-3.....	91
2.2.2.2.	La supplémentation en AGPI n-3	93
2.2.2.3.	Les polymorphismes génétiques.....	95
2.2.3.	Déficiences en AGPI n-3 et transmission dopaminergique mesolimbique.....	97
	Objectifs	99
	Résultats.....	107
	Discussion générale.....	155
1.	Synthèse des résultats	157
2.	Validité de nos approches dans un but préclinique et translationnel	160
2.1.	Validité des modèles de manipulation des AGPI n-3	160
2.1.1.	Choix des régimes expérimentaux modélisant la déficience en AGPI n-3	160

2.1.2. Choix des approches de restauration des déficits.....	162
2.2. Validité des paradigmes comportementaux d'évaluation de la motivation et interprétation quant à la nature des déficits.....	164
3. AGPI n-3 et transmission dopaminergique mésolimbique	167
3.1. Effet de la déficience en AGPI n-3 sur l'inhibition latérale dépendante des iMSN ..	167
3.2. Autres populations neuronales potentiellement impliquées	169
4. Hypothèse d'une action sélective des AGPI n-3 sur les iMSN dans le NAc.....	171
4.1. Spécificités régionales des AGPI	171
4.2. Les AGPI n-3 et les RCPG de classe A	172
5. Effet de la déficience en AGPI n-3 sur la transmission mésocorticale	175
6. Implications cliniques.....	176
6.1. La déficience en AGPI n-3 dans les pathologies psychiatriques	176
6.2. Les AGPI n-3 comme (co)traitement thérapeutique.....	177
6.3. Les différences liées au sexe.....	179
Conclusion générale	181
Références bibliographiques	183
Liste des publications et des communications	241
Annexes.....	243
1. Annexe 1: Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes.....	245
2. Annexe 2: The atypical antipsychotic aripiprazole acts as an antagonist on dopamine-dependent components of reward processing.....	271
3. Annexe 3: Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior	299

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : **Boîte expérimentale de conditionnement opérant**

Figure 2 : **Tâche concurrente**

Figure 3 : **Illustration des différentes étapes dans l'élaboration d'un comportement motivé**

Figure 4 : **Développement thérapeutique de l'animal à l'Homme et de l'Homme à l'animal**

Figure 5 : **Superposition des symptômes cliniques de l'apathie et de l'anhédonie**

Figure 6 : **Schéma simplifié des régions impliquées dans le circuit de la récompense et de la motivation chez l'Homme**

Figure 7 : **Illustration schématique des différentes voies de projection dopaminergique**

Figure 8 : **Représentation des entrées, sorties et connections locales du striatum**

Figure 9 : **Inhibition latérale des iMSN GABAergiques sur les dMSN**

Figure 10 : **Impact de la dopamine sur les comportements motivés**

Figure 11 : **Représentation schématiques du modèle « Go/No Go » dans le NAc**

Figure 12 : **Nomenclature des acides gras : exemple de l'acide docosahexaénoïque**

Figure 13 : **Structure moléculaire des principaux AGPI n-6 et n-3**

Figure 14 : **Voies de synthèse des AGPI n-6 et n-3 et enzymes impliquées**

Figure 15 : **Mécanismes de transport des AGPI dans le cerveau**

Figure 16 : **Différentes voies métaboliques des AG incorporés dans les phospholipides membranaires**

Figure 17 : **Effet des insaturations sur la flexibilité membranaire**

Figure 18 : **L'environnement lipidique membranaire affecte l'activité des protéines transmembranaires**

Figure 19 : **Représentation schématique d'un radeau lipidique**

Figure 20 : **Les chaînes carbonées des AGPI sont hautement flexibles**

Figure 21 : **Accumulation dans le cerveau du DHA n-3 et de l'AA n-6 au cours du développement**

Figure 22 : **Lien entre pathologies psychiatriques et déficience en AGPI n-3**

Figure 23 : **Modèle proposé de l'impact d'une déficience en AGPI n-3 sur la fonctionnalité de la transmission mésolimbique et les conséquences sur les processus motivationnels**

Figure 24 : **Les RD2 ont une localisation cellulaire hétérogène dans les ganglions de la base**

Tableaux :

Tableau 1 : **Questionnaires cliniques utilisés communément pour mesurer la motivation**

Tableau 2 : **Définitions des différents termes qualifiant les troubles de la motivation**

Tableau 3 : **Mesure de la prévalence de l'apathie et de l'anhédonie dans différentes pathologies neurologiques**

Tableau 4 : **Relation entre la consommation de poisson et les taux d'AGPI n-3 et n-6 dans les phospholipides**

Tableau 5 : **Composition des régimes carencé et équilibré en AGPI n-3 utilisés**

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG	2-Arachidonylglycérol
AA	Acide Arachidonique
ACSM	Acyl-Coenzyme A Synthetase
AEA	Anandamide
AG	Acide Gras
AGMI	Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI	Acide Gras Poly-Insaturé
AGS	Acide Gras Saturé
ALA	Acide α -Linolénique
Amg	Amygdale
AMPc	Adénosine Mono-Phosphate cyclique
AMS	Aire Motrice Supplémentaire
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail
ATV	Aire Tegmentale Ventral
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
COX2	Cyclo-Oxygénase 2
CPF	Cortex Pré-Frontal
cPLA	Cytosolic Phospholipase A
DAG	Diacylglycérol
DAT	Dopamine Transporter
DHA	Acide Docosahexaénoïque
DHEA	Docosahexaenoylethanolamide
dMSN	Medium Spiny Neuron de la voie Directe
DOPAC	Acide Dihydroxyphényl Acétique
DPA	Acide Docosapentaénoïque
DREADD	Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs
dStr	Striatum dorsal
eCB	Endocannabinoïde
EEfRT	Effort-Expenditure for Rewards task
Elovl	Elongation of very long chain fatty acids protein
EPEA	Eicosapentaenoylethanolamide
EPA	Acide Eicosapentaénoïque
FABP	Fatty Acid Binding Protein
FA-CoA ligase	Fatty-Acid-Coenzyme A ligase
FADS	Fatty Acid Desaturase
FATP	Fatty Acid Transport Protein
FAT/CD36	Fatty Acid Translocase CD36
FR	Fixed Ratio
GABA	Acide γ -aminobutyrique
iMSN	Medium Spiny Neuron de la voie Indirecte

iPLA	Independent Phospholipase A
INC	Interneurone Cholinergique
IP3	Inositol Tri-Phosphate
IPSC	Inhibitory Post-Synaptic Current
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LA	Acide Linoléique
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
MAO	Monoamine Oxydase
MFSD2A	Major Facilitator Superfamily Domain-containing protein 2A
MSN	Medium Spiny Neuron
NAC	Nucleus Accumbens
PC	Phosphatidylcholine
PE	Phosphatidyléthanolamine
PG	Phosphatidylglycérol
PI	Phosphatidylinositol
PL	Phospholipides
PS	Phosphatidylsérine
PLA	Phospholipase A
PLAP	Phospholipase A Activating Protein
PLC	Phospholipase C
PR	Progressive Ratio
PV	Pallidum Ventral
RA _{2A}	Récepteur à l'adénosine 2A
RD	Récepteur Dopaminergique
SM	Sphingomyéline
SN	Substance Noire ou <i>Substantia Nigra</i>
SNC	Système Nerveux Central
TEP	Tomographie par Emission de Positron
TH	Tyrosine Hydroxylase
TTX	Tétradotoxine
VMAT	Vesicular Monoamine Transporter
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
vStr	Striatum ventral

INTRODUCTION

1. Motivation, traitement de la récompense et système mésolimbique

1.1. Définition de la motivation

Il existe un nombre important de définitions et de théories de la motivation (Berridge, 2004; Studer and Knecht, 2016). A l'origine le mot « motivation » vient du Latin « *movere* » signifiant « bouger » et qui décrit la motivation comme étant le mouvement actif d'un organisme en réponse à un stimulus (Strombach et al., 2016). Beaucoup de définitions, découlant de cette origine, mettent en évidence le couplage entre motivation et comportement. Elles caractérisent alors la motivation comme une force qui active, alimente et dirige le comportement (Kleinginna and Kleinginna, 1981).

Aujourd'hui, la base de nombreux modèles de la motivation en psychologie et neurosciences reste la théorie proposée par les behavioristes, grandement influencée par les recherches de B.F. Skinner, inventeur du terme de conditionnement opérant (Skinner, 1991). Selon cette théorie, le principal but de l'organisme est de maintenir une homéostasie, objectif atteint grâce à la tendance qu'a l'organisme à rechercher des récompenses et éviter les punitions (Skinner, 1954). Apparaît alors la notion de « drive » ou « force » représentant un motivateur interne maintenant l'organisme dans un état d'éveil (« arousal ») déclenché par un besoin physiologique ou biologique (Hull, 1943). La théorie de l'éveil de la motivation suggère que l'individu exécute un comportement spécifique dans le but de maintenir un optimum d'éveil physiologique (« The arousal theory of motivation ») (Keller, 1981; Mitchell, 1982).

Cependant, les besoins physiologiques ne sont pas les seules « forces » de la motivation. Par exemple, la motivation pour un but non physiologique (comme l'argent, « learned motives ») s'oppose à la motivation pour de la nourriture (« inherent motives ») (Skinner, 1991, 1954) puisqu'elle n'est pas centrale pour la survie (du moins pas directement) mais repose plutôt sur des influences sociales et culturelles et est formée par l'expérience. De plus, en contraste avec une définition de la motivation extrinsèque (agir pour atteindre un but séparable de l'action), la théorie de la motivation intrinsèque propose que le comportement

permettant l'accès à une récompense est, ou devient, par lui-même récompensant, c'est le plaisir de causalité (Deci et al., 1999). Dans ce contexte, une récompense sera définie comme tout stimulus, objet, événement, ou situation qui a le potentiel de déclencher un comportement d'approche de l'organisme dans le but de le consommer (Schultz, 2015).

La motivation apparaît alors comme un phénomène complexe constitué de nombreuses composantes différentes. D'abord, la motivation à exécuter une action donnée est déterminée par le rapport entre le bénéfice et le coût de l'action en question, ce qui implique des paramètres à la fois intrinsèques et extrinsèques à l'organisme (Studer and Knecht, 2016). Ensuite, l'action requise peut mettre en jeu différentes fonctions biologiques incluant les fonctions sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles qui vont bien souvent travailler de concert (Pezzulo and Castelfranchi, 2009). Il est donc difficile d'en trouver une définition ni trop simpliste ou précise ni trop généraliste.

C'est pourquoi, il est dans un premier temps nécessaire de définir le comportement motivé, ou comportement dirigé vers un but, comme étant modulé par les processus intégrant la valeur du but à atteindre (autrement dit de la récompense désirée) et la demande de ressources attendue pour l'obtenir (l'effort requis) (Bijleveld et al., 2012; Kool et al., 2013; Silvestrini and Gendolla, 2013). Il faut alors tenir compte des différents sous processus impliqués ici, en commençant par la sensibilité de l'organisme à la récompense désirée en conséquence de son action. Vient alors la composante directionnelle qui dirige le comportement vers ce but plutôt qu'un autre, représentant les processus de sélection de l'action et de prise de décision (Dickinson and Balleine, 1994). Enfin, la composante activatrice qui va « alimenter » le comportement référant aux processus d'allocation de l'effort, autrement dit, la quantité, l'intensité et la durée de l'effort que l'organisme doit investir dans le comportement pour obtenir cette récompense (initiation, vigueur et persistance) (Floresco, 2015; Salamone, 1992; Salamone and Correa, 2012). Ces notions de direction et d'activation du comportement motivé font d'ailleurs partie des composantes principales de la définition de la motivation depuis maintenant longtemps (Duffy, 1957; Hebb, 1955).

Cela nous conduit à l'hypothèse de l'« incentive salience » proposée par K. Berridge et son équipe (Berridge and Robinson, 1998) et qui développe l'hypothèse plus précoce de l'« incentive motivation » de Cofer and Appley (Cofer and Appley, 1967). Selon eux, le

renforcement, processus par lequel un stimulus ou un évènement va agir pour renforcer un comportement (activation, direction et maintien du comportement dirigé vers un but), est un processus psychologique complexe. Il implique des aspects de l'apprentissage (mécanisme Pavlovien), de la motivation (« incentive value »), et de l'émotion (hédonie). Deux termes sont alors utilisés pour différencier les deux derniers aspects, le « wanting » et le « liking » respectivement. Le « wanting », ou « incentive salience » est décrit comme la « salience » psychologique qui est attribuée à un stimulus donné. Il passe alors de neutre à désiré, influençant l'énergie que l'animal est prêt à dépenser pour l'obtenir. Le « liking », quant à lui, représente la réaction plaisante, l'impact hédonique induit par la consommation de la récompense. Ces processus sont distincts et sous le contrôle de différents systèmes neuronaux (Olney et al., 2018).

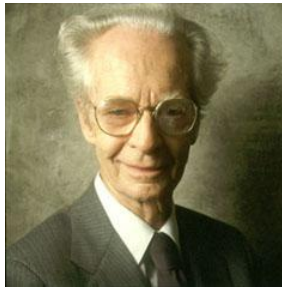
Dans cette hypothèse, le « wanting » peut être considéré comme reflétant la composante purement motivationnelle. En effet, il se traduit par la volonté de l'organisme à initier et maintenir un comportement qui lui permet de se rapprocher de l'obtention de la récompense (la phase d'approche) pour pouvoir la consommer (Craig, 1917; Markou et al., 2013). Comme dit précédemment, cette phase d'approche représente la volonté de l'organisme à fournir un effort dans le but d'obtenir la récompense et de façon intéressante, ce comportement est hautement adaptatif (Salamone and Correa, 2012). En effet, l'effort représentant un coût pour l'organisme, il va avoir tendance à limiter les dépenses inutiles, il est donc primordial de posséder un système capable d'intégrer ces informations pour favoriser le comportement le plus adapté.

A partir de cette définition, on constate que différentes variables peuvent entrer en jeu pour moduler la motivation comme le type de récompense (inhérente ou naturelle comme la nourriture, apprise ou culturelle comme l'argent, voir même, ni l'un ni l'autre dans le cas des drogues d'abus), le type de coût (l'effort à fournir, le temps à investir, le risque...) ou encore le type d'effort à fournir (physique ou cognitif) ainsi que le nombre et le type de choix potentiels qui s'offrent à l'individu. Chacun de ces paramètres est pris en compte lors de l'étude et de la mesure de la motivation, ce qui a permis aujourd'hui une avancée non négligeable dans la compréhension des mécanismes comportementaux et cérébraux des processus motivationnels, notamment par l'utilisation de plus en plus fréquente et spécifique des approches expérimentales comportementales et translationnelles.

1.2. Modélisation de la motivation

La mesure de la motivation humaine est bien souvent qualitative, reposant sur des mesures subjectives d'auto-évaluation ou de questionnaire. Ces méthodes sont limitées dans leurs capacités à fournir une approche mécanistique des processus motivationnels (Chong et al., 2016). De plus, la terminologie « willingness to work » ou « volonté à travailler » pour obtenir une récompense a été caractérisée par le RDoc (Research Domain Criteria Initiative from the NIH, un cadre de recherche pour développer de nouvelles approches d'investigation des maladies mentales) comme un facteur majeur de la motivation (Insel et al., 2010). Le développement d'approches comportementales, permettant la quantification directe et précise de l'effort, a donc été nécessaire pour étudier un paramètre tel que la volonté d'un sujet à fournir un effort, mesure qu'un questionnaire ne permet pas.

Le fait de définir et d'évaluer la motivation à travers cette approche comportementale possède des avantages. En effet, elle permet de mesurer la motivation sur différentes espèces, et ce, de manière objective. Les paradigmes de conditionnement opérant (ou conditionnement instrumentale) sont communément utilisés pour déterminer la motivation d'un animal à obtenir une récompense. Le conditionnement opérant, développé par B.F. Skinner (Skinner, 1991) (**Figure 1**), en opposition au conditionnement Pavlovien (ou classique) est le processus par lequel un comportement est renforcé donc rendu plus probable ou plus fréquent en raison de la conséquence de ce comportement. Il existe deux sortes de stimulus renforçant : les primaires ou stimuli inconditionnels (la récompense) qui ne nécessitent aucune association pour provoquer une réponse et les secondaires ou stimuli conditionnels (neutre à l'origine) qui nécessitent une association préalable pour devenir renforçant et donc pour pouvoir recruter le « wanting » (e.g. gagner de l'argent pour obtenir de la nourriture) (Strombach et al., 2016). Le comportement nécessaire à l'obtention de la récompense peut prendre plusieurs formes mais il s'agit le plus souvent d'une action simple permettant de moduler l'exigence physique de la tâche à accomplir (variation du coût, de l'effort à fournir) pour obtenir cette récompense. Chez l'animal, par exemple, il peut s'agir d'un nombre d'appuis sur un levier ou de « nose-poke » à effectuer. Chez l'homme, le même principe est utilisé.



B. F. Skinner

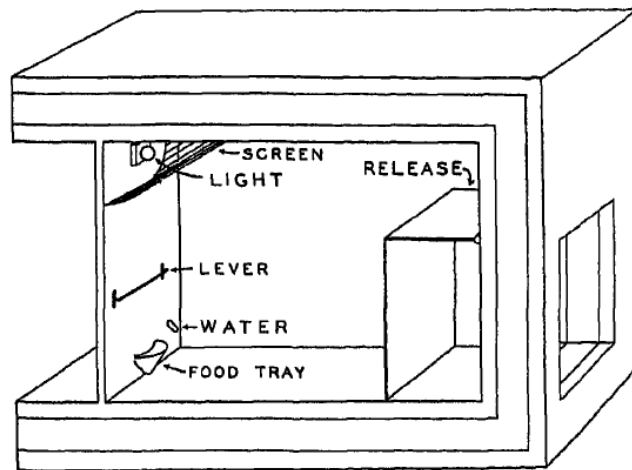


FIGURE 1

A TYPICAL EXPERIMENTAL BOX

One side has been cut away to show the part occupied by the animal. The space behind the panel at the left contains the rest of the lever, the food magazine, and other pieces of apparatus.

Figure 1 Boîte expérimentale de conditionnement opérant, concept développé par B.F. Skinner dans les années 1930 (B. F. Skinner, 1991)

1.2.1. Chez l'animal

Comme décrit ci-dessus, les paradigmes de conditionnement opérants sont les plus majoritairement utilisés pour étudier la motivation (Bailey et al., 2016; Salamone et al., 2018). Pour la plupart des différentes tâches mises en place, l'animal est d'abord entraîné à effectuer une action pour obtenir une récompense (Hodos, 1961). Par exemple, l'animal doit effectuer un nombre prédéfini de réponses opérantes dans le but de recevoir une unité de récompense, c'est ce qu'on appelle un ratio fixe (FR ; FR1 : un appui levier pour une récompense). C'est la base de tout paradigme de conditionnement opérant et à ce stade, si la valeur de la récompense est élevée, la motivation comme nous l'avons préalablement définie n'est pas, ou très peu, mise en jeu en raison du faible coût que représente la réponse opérante. Généralement, pour étudier la motivation pour une récompense palatable alimentaire, ce qui est majoritairement le cas, les sujets seront restreints en nourriture dans le but de diriger l'ensemble des individus vers la récompense et de réduire la variabilité interindividuelle. Cela permet d'une part, de contrôler l'aspect bénéfique du comportement (la valeur de la récompense) et d'autre part, de s'affranchir, ou au moins minimiser l'aspect directionnel de la motivation (l'action à sélectionner devient principalement celle permettant d'obtenir la récompense). La variable mesurée et manipulée sera alors l'effort (ou le coût de

l'action) qui va directement refléter la motivation à obtenir la récompense (Bailey et al., 2016). En effet, cela résulte à augmenter l'utilité du comportement à effectuer afin d'obtenir cette récompense (Kroemer et al., 2016).

1.2.1.1. Les tâches de ratio progressif (PR)

Dans ce paradigme, le nombre de réponses opérantes requises pour obtenir une unité de récompense augmente graduellement dans le temps. Ici, c'est la motivation pour un effort physique qui est mesurée, la composante cognitive de la motivation est alors secondaire dans cette tâche (Phillips et al., 2018). L'animal fait une évaluation coût/bénéfice au cours du temps de manière à déterminer s'il continue à répondre ou non (Salamone and Correa, 2018). Par exemple, dans un PR exponentiel de facteur 2, le nombre de réponses opérantes à fournir pour obtenir des récompenses successives sera 2 puis 4, 8, 16, 32, etc... (Hodos, 1961). Ce paradigme est connu pour générer une grande variabilité de réponse, il est donc particulièrement utilisé pour étudier les différences interindividuelles (Randall et al., 2012). Historiquement, c'est le « break point » qui représente le facteur clef de la mesure de la motivation dans cette tâche (Richardson and Roberts, 1996). Il représente le dernier ratio que l'animal est prêt à effectuer avant d'abandonner la tâche. Plus récemment, d'autres paramètres mesurés lors du PR ont été utilisés, en addition au « break point », pour mesurer la motivation, comme la durée du maintien de l'effort, le nombre de réponses opérantes ou la « courbe de survie » des animaux (Carvalho Poyraz et al., 2016). Des valeurs élevées de chacun de ces paramètres seront interprétées comme une plus grande motivation de l'animal pour obtenir la récompense durant cette tâche de PR. Il est par ailleurs proposé que ces différents paramètres pourraient refléter différentes composantes de la motivation (Donthamsetti et al., 2018).

1.2.1.2. Les tâches de choix liées à l'effort

Le concept général ici est de donner à l'animal le choix entre deux options, l'une élevée (en coût et bénéfice) et l'autre faible. La plus connue est celle développée par J.D. Salamone (Salamone et al., 2007, 1991) (**Figure 2**), la tâche dite concurrente. Dans cette

tâche, les animaux se retrouvent dans une situation de choix entre effectuer un effort constant pour obtenir une récompense hautement palatable (sur un programme de ratio fixe plus ou moins difficile) ou consommer une nourriture libre d'accès possédant une valeur hédonique plus faible (diminution du « liking »). L'animal a donc à effectuer un choix entre les deux solutions alternatives avec leurs exigences et bénéfices respectifs. Ici, les variables mesurées sont le nombre d'appuis leviers effectué pour obtenir la récompense palatable et la quantité de nourriture à faible valeur hédonique consommée. De nombreuses études déjà publiées démontrent que c'est l'interprétation combinée de ces deux paramètres qui permet de mesurer la motivation (Eric J. Nunes et al., 2013). En d'autres termes, une diminution de la motivation est ici révélée par le transfert comportemental allant des appuis leviers pour obtenir la récompense vers la consommation de la nourriture libre d'accès et moins palatable. Cette tâche va également permettre la dissociation entre motivation primaire (qui entre en jeu dans la phase consommatoire), et la composante activatrice de la motivation qui est plus directement en relation avec l'effort à fournir (Salamone and Correa, 2012).

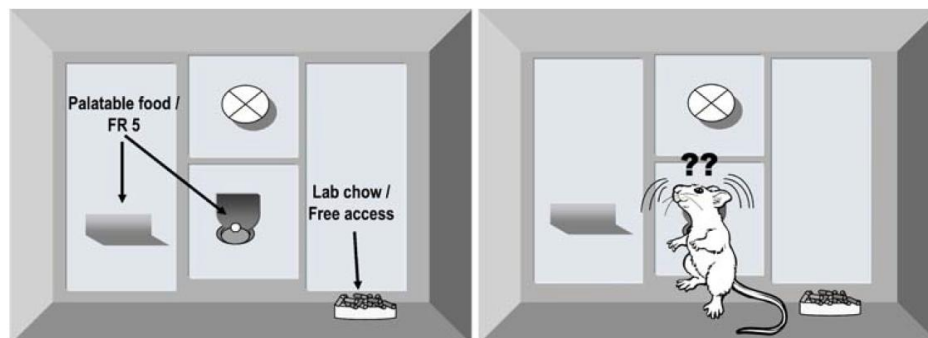


Figure 2 Tâche concurrente : la chambre opérante donne accès à une nourriture hautement palatable accessible par appuis levier ainsi qu'à une récompense moins palatable disponible en libre accès. L'animal a le choix entre effectuer un effort constant pour obtenir la récompense hautement palatable ou consommer la nourriture libre d'accès possédant une valeur hédonique plus faible (Salamone et al., 2007)

Quelques études ont adapté cette tâche au paradigme du PR (Randall et al., 2014, 2012; Schweimer and Hauber, 2006), où l'animal va pouvoir choisir entre la nourriture libre d'accès possédant une valeur hédonique faible et presser un levier pour la récompense palatable sur un programme de ratio progressif. Dans le même principe, la tâche dite d'« effort discounting » oppose un choix entre un levier associé à un ratio simple pour obtenir

1 récompense (e.g. un FR1) qu'on appelle le levier à faible coût/faible bénéfice, et un levier associé à un ratio progressif mais qui conduit à la libération de 4 récompenses, le levier à fort coût/fort bénéfice (Floresco et al., 2008). Encore une fois, c'est le transfert comportemental d'une option vers l'autre qui sera ici évalué, mais de manière moins statique au cours d'une même session de par l'utilisation d'un ratio progressif pour l'une des options.

Il existe d'autres tâches comportementales faisant varier d'autres paramètres que l'effort à fournir pour obtenir la récompense. Par exemple, on peut donner le choix à l'animal entre deux formats de récompenses (faible et élevé) avec un effort à fournir similaire mais un délai d'attente pour obtenir la récompense variable (la tâche de « delay discounting ») (Bailey et al., 2016). Cette tâche est souvent utilisée pour évaluer l'impulsivité d'un individu et d'une certaine manière, cela mesure bien une composante de la motivation définie par le temps qu'un animal est prêt à attendre pour obtenir une plus grosse récompense (Phillips et al., 2018). Enfin, les tâches donnant le choix entre deux probabilités différentes d'obtenir des récompenses de tailles variables peuvent également être citées (St. Onge and Floresco, 2010; Stopper and Floresco, 2011) bien que nous nous rapprochions plus ici des processus de prises de décisions risquées qui constituent également une composante de la motivation.

Enfin il est intéressant de noter que de récentes études adressent de nouvelles questions à propos de la motivation. En effet, une autre variable qui peut être modifiée est le type d'effort à fournir. Il peut être ajouté à la notion de motivation à fournir un effort physique, la motivation à fournir un effort cognitif. Cette dimension motivationnelle a récemment été mesurée via une nouvelle tâche (« cognitive effort task ») (Cocker et al., 2012) qui permet à l'animal de choisir entre une discrimination simple ou complexe pour obtenir respectivement une petite ou grosse récompense.

1.2.2. Chez l'Homme

Le comportement est bien souvent mesuré en utilisant des questionnaires d'auto-évaluation de nature subjective et qui requièrent une communication verbale. Chez l'animal, toutes les études se basent sur l'observation des comportements non verbaux spontanés (e.g. l'activité locomotrice, les réactions hédoniques oro-faciales) ou issus d'un entraînement (e.g.

le conditionnement opérant). Il apparait donc que les essais cliniques, pour permettre une translation Homme - animal (des tests comme des résultats), devraient être complétés par des tests sans communication verbale. Cependant, aujourd'hui, le questionnaire est le test clinique majoritairement utilisé pour évaluer la motivation et il se présente dans des formes diverses et variées (Weiser and Garibaldi, 2015). Il en existe, par exemple, qui permettent d'évaluer la motivation chez un sujet sain ou dans le cadre d'une pathologie donnée (**Tableau 1**).

Healthy Individuals^a
Academic Amotivation Inventory
Academic Motivation Scale
Intrinsic Motivation Inventory
Sports Motivation Scale
Patients^b
Apathy Evaluation Scale
Apathy Inventory
Apathy Scale
Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome
Brief Psychiatric Rating Scale
Dementia Apathy Interview and Rating
Dimensional Apathy Scale
Frontal Systems Behavior Scale
Irritability Apathy Scale
Key Behavior Change Inventory
Lille Apathy Rating Scale
Neuropsychiatric Inventory
Positive and Negative Syndrome Scale
Scale for the Assessment of Negative Symptoms

Tableau 1 Questionnaires cliniques utilisés communément pour mesurer la motivation, que ce soit chez les individus sains ou chez le patient atteint de trouble de la motivation (adapté de Chong et al., 2016)

Le principal avantage de ces questionnaires est qu'ils permettent une évaluation simple et rapide du sujet. Cette méthode est de ce fait une mesure très répandue dans la recherche clinique permettant d'en tester sa reproductibilité voire d'effectuer des méta-analyses très robustes. Mais les limites sont nombreuses. Hormis l'absence de translation de l'Homme à

l'animal, certains questionnaires vont également avoir une définition bien spécifique (ou trop peu spécifique) des symptômes ou processus qu'ils évaluent, ce qui peut aboutir à de mauvaises interprétations et conclusions (Der-Avakian et al., 2015). L'exemple le plus probant concerne l'évaluation de l'anhédonie, un symptôme classiquement retrouvé dans bon nombre de pathologies (ce point sera détaillé plus tard), dont les questionnaires, nombreux, regroupent bien souvent l'évaluation de multiples processus.

Plusieurs auteurs ont alors suggéré que les paradigmes de mesure de la motivation face à l'effort pouvaient être un outil puissant pour modéliser et étudier les dysfonctions motivationnelles observées dans de multiples pathologies neurologiques et psychiatriques (Chong et al., 2016; Der-Avakian et al., 2015; Phillips et al., 2018; Salamone and Correa, 2012; Slaney et al., 2018). L'effort se trouve être une variable particulièrement robuste pour étudier l'habilité d'un individu à initier des activités basiques journalières. Une réduction de la génération d'actions peut provenir d'un déficit motivationnel représenté par l'altération de la capacité à convertir l'évaluation de la valeur d'une récompense basique en une action à exécuter (Chong, 2018; Schmidt et al., 2008) (**Figure 3**).

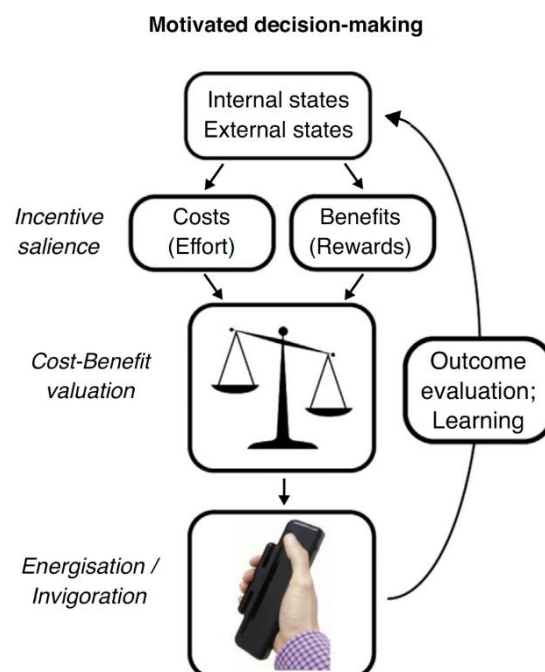


Figure 3 Illustration des différentes étapes dans l'élaboration d'un comportement motivé face à un effort à fournir (T.J. Chong, 2018)

C'est pourquoi la tâche de PR a été adaptée pour une utilisation chez l'Homme dont il existe différentes versions (Bland et al., 2016; Roane et al., 2001; Strauss et al., 2016; Wolf et al., 2014) qui évaluent toutes l'habilité à maintenir un effort (cliquer sur une souris d'ordinateur, un bouton ou un clavier) pour une récompense. La récompense utilisée peut être alimentaire mais la plus fréquemment employée est l'argent, qui permet de remplir des besoins multiples et, par conséquent, qui sert de multiples fonctions (Hsee et al., 2003; Opsahl and Dunnette, 1966). Cet aspect multifonctionnel fait de l'argent un renforçateur secondaire très puissant chez l'Homme. De nombreuses études ont par ailleurs validé cette procédure, pour laquelle les récompenses plus importantes entraînent des valeurs de « break point » plus élevées (Glover et al., 2008; Penrod et al., 2008; Roane et al., 2001; Trosclair-Lasserre et al., 2008). Les tâches de choix liées à l'effort ont également été adaptées chez l'Homme. Par exemple, la tâche d'« Effort-Expenditure for Rewards » (EEfRT) où les participants vont choisir entre une tâche simple ou difficile (presser un bouton un certain nombre de fois pendant un temps donné) qui vont entraîner le gain d'une petite ou grande récompense monétaire respectivement (Treadway et al., 2009).

A l'inverse, l'évaluation de l'effort cognitif vient de paradigmes mis en place chez l'Homme comme les tâches d'attention spatiale, de flexibilité comportementale, de conflit par exemple où les exigences cognitives entraînent un coût, un effort à fournir (Chong et al., 2016). Ils sont maintenant en voie de développement chez l'animal cependant l'équivalent des tâches mettant en jeu un effort cognitif chez l'animal reste extrêmement rare (« Cognitive effort task ») (Cocker et al., 2012).

L'intérêt de l'utilisation de toutes ces tâches comportementales réside à différents niveaux. D'abord, il permet d'étudier et de disséquer la motivation de plus en plus précisément, ce qui permet à terme de pouvoir, sur un même individu, évaluer différentes composantes de la motivation ainsi que d'autres sphères comportementales (« liking », locomotion, métabolisme...). Cela résulte en une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux dont dépendent ces différents comportements ainsi qu'une analyse plus approfondie et précise des altérations neurobiologiques induites par les modèles expérimentaux animaux. De manière plus importante encore, ces tâches permettent une translation de l'animal à l'Homme (comme c'est le cas pour toutes les tâches de ratio progressif et de choix) ou au contraire de l'Homme à l'animal notamment via l'adaptation de « jeu » stimulus-réponse utilisé chez l'Homme (Anderson et al., 2012; Pizzagalli et al., 2005;

Treadway et al., 2009) voire via l'introduction de nouvelles technologies dans la recherche préclinique, comme les écrans tactiles (Phillips et al., 2018), facilitant ainsi grandement la recherche translationnelle (**Figure 4**). De plus, en associant ces mesures comportementales avec des mesures structurelles ou physiologiques, les comparaisons inter-espèces peuvent alors atteindre leur paroxysme quant à leur utilité pour la recherche médicale.

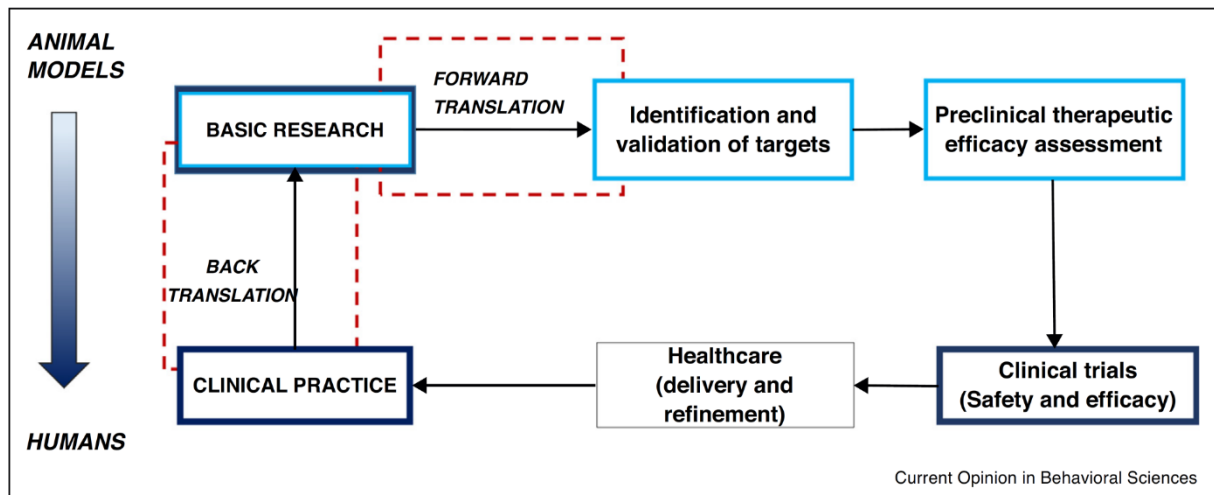


Figure 4 Développement thérapeutique idéal. Les deux stratégies translationnelles sont ici représentées : de l'animal à l'Homme et de l'Homme à l'animal (Phillips et al., 2018)

1.3. Les troubles de la motivation

1.3.1. Symptomatologie des désordres motivationnels

Chez l'Homme, les troubles de la motivation sont communs et prévalent dans de nombreuses conditions médicales (American Psychiatric Association, 2013; Chong and Husain, 2016; World Health Organization, 1992). Ils peuvent contribuer à l'apparition d'autres symptômes psychiatriques tels que le retrait social ou les déficits cognitifs (Brébion et al., 2009) devenant ainsi incapacitants et réduisant la qualité de vie des patients (Barch and Dowd, 2010; Simpson et al., 2012). Il existe en conséquence un grand nombre de symptômes décrivant des déficits motivationnels (**Tableau 2**) qui se recoupent et parfois se superposent.

Le terme d'anhédonie décrit un état d'incapacité à ressentir le moindre plaisir (Ribot, 1897). L'anhédonie est depuis longtemps considérée comme symptôme de certaines pathologies comme la dépression majeure, la maladie de Parkinson ou la schizophrénie (Olney et al., 2018) mais ce terme à lui seul ne permet pas d'étudier l'ensemble des altérations des processus neurologiques de récompense et de motivation. Il en résulte une

incapacité à dissocier les processus d'anticipation d'une récompense, d'attribution de la valeur de celle-ci, d'évaluation des coûts associés, d'activation du comportement à effectuer dans le but de l'obtenir, de plaisir ressenti par sa consommation et d'apprentissage permettant de reproduire le comportement dans le futur (Der-Avakian et al., 2015). Le dysfonctionnement d'un seul de ces processus entraîne la diminution des comportements dirigés vers un but sans nécessairement impliquer la notion de plaisir.

Termes cliniques	Définitions
Aboulie	Altération de la spontanéité de l'action et de la parole, réduction des possibilités de mouvement, ralentissement mental, diminution de l'attention et apathie et cela sans perturbations intellectuelles
Mutisme akinétique	Diminution des activités mentales et motrices auto-initiées, indifférence aux stimuli biologiques pertinents (douleur, faim ou soif...)
Anergie	Baisse d'énergie ressentie
Anhédonie	Incapacité à ressentir du plaisir
Apathie	Diminution des comportements volontaires et dirigés vers un but et altérations des processus cognitifs et émotionnels
Déficit d'auto-activation	Déficit d'activation spontanée des processus mentaux comportementaux, cognitifs ou affectifs, déficit réversible par stimulation externe entraînant l'activation de réponses normales
Avolition	Réduction de la capacité à initier ou maintenir un comportement dirigé vers un but
Fatigue	Perte d'énergie physique ou mentale liée à des perturbations des mécanismes motivationnels
Retard psychomoteur	Ralentissement des mouvements, ou tendance générale à la réduction à initier une activité motrice

Tableau 2 Définitions des différents termes qualifiant les troubles de la motivation (adapté de Chong et Husain, 2016)

Il est d'ailleurs proposé que ces processus ne sont pas toujours régulés par les mêmes substrats neurobiologiques (Der-Avakian and Markou, 2012) ce qui fait de chacun d'eux, un potentiel symptôme permettant de mieux comprendre les points communs et différences entre les pathologies concernées. Aujourd'hui, les mesures cliniques traditionnelles, sous forme de questionnaire, ne séparent pas réellement le « liking » du « wanting » mais les associent bien souvent. Par exemple, la dernière version du manuel diagnostique et

statistique des troubles mentaux (DSM-V) définit l'anhédonie comme « un manque de plaisir pour, ou d'engagement dans, une expérience donnée » (Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, n.d.) qui prend en compte tous les processus précédemment cités (**Figure 5**) et représente donc un chevauchement entre la véritable anhédonie et l'apathie, terme que nous définirons par la suite (Husain and Roiser, 2018). Il est également à noter que le DSM-V propose deux définitions distinctes de l'anhédonie en fonctions du contexte pathologiques (Dépression versus Schizophrénie par exemple). Celle citée ci-dessus réfère à l'anhédonie dans la dépression (DSM-V, p. 163) et pour la schizophrénie, elle réfère à une « diminution de la capacité à ressentir du plaisir provenant d'un stimulus positif ou une dégradation d'un souvenir précédemment expérimenté » (DSM-V, p. 88), définition qui là aussi englobe différents symptômes dont l'ensemble est caractérisé de « symptômes négatifs » (Cooper et al., 2018).

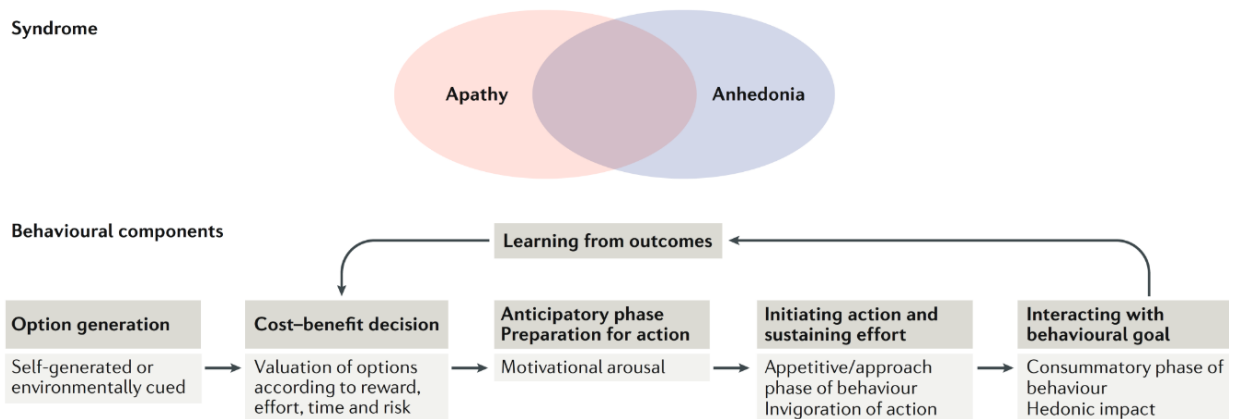


Figure 5 Superposition des symptômes cliniques de l'apathie et de l'anhédonie tel qu'ils sont définis aujourd'hui (Husain et Roiser 2018). Le comportement dirigé vers un but est composé de différents processus, dont la dysfonction d'un seul peut résulter en un déficit comportemental, incluant les dimensions motivationnelle et/ou hédonique.

L'apathie est un des troubles caractérisé par une diminution de la motivation pour un effort physique, cognitif ou émotionnel (Lanctôt et al., 2017; Starkstein and Leentjens, 2008) entraînant une réduction des comportements dirigés vers un but ("Apathy," 1991). C'est un symptôme non unitaire, ou syndrome, fréquemment rencontré dans de nombreux troubles psychiatriques et neurologiques comme la maladie de Parkinson, la dépression majeure, la schizophrénie, les troubles bipolaires, la démence ou même les accidents vasculaires cérébraux et il est en général mal reconnu et sous-traité (Chong et al., 2016). L'apathie

comprend des éléments comportementaux, cognitifs et émotionnels dont la curiosité intellectuelle, l'initiation de l'action, la conscience de soi, l'enthousiasme et l'intérêt. Les critères qui le composent sont donc cliniquement hétérogènes mais se traduisent plus généralement par une réduction de la capacité et de la volonté à engager un effort important dans le but d'obtenir une récompense (Chong, 2018). Pour citer un exemple intéressant, il existe une auto-évaluation récemment mise au point, l'« Apathy Motivation Index », qui a été spécialement conçue pour mesurer les déficits motivationnels et, en particulier, pour distinguer les différentes composantes de l'apathie (Ang et al., 2017).

L'avolition est également un symptôme représenté par un déficit motivationnel, autrement dit, une capacité réduite à initier et maintenir un comportement dirigé vers un but mettant particulièrement en jeu les processus d'anticipation de la récompense. Il est utilisé dans le contexte de la schizophrénie, notamment comme l'un des symptômes négatifs (Foussias and Remington, 2010; Kraepelin, 1921). Plus précisément, les patients atteints d'avolition n'ont pas d'altération du « liking » pour la récompense, mais échouent à évaluer et anticiper la valeur d'une récompense à venir, y allouant en conséquence moins de ressources (Olney et al., 2018).

La fatigue, mentale ou physique, est associée à une difficulté à initier une activité volontaire, probablement due à l'excès de fatigue ressenti lors d'efforts préalables. C'est un symptôme commun dans le contexte de dysfonction des processus immunologiques et inflammatoires (Morris et al., 2016) mais aussi utilisé, parfois, pour la dépression majeure (Husain and Roiser, 2018).

Ces symptômes caractérisant une perte de la motivation sont, malgré quelques différences subtiles, très similaires et mettent en jeu des processus neurobiologiques communs. Ils sont par ailleurs déterminés en fonction du questionnaire utilisé, qui prédéfinit le terme final à employer si le patient est statistiquement différent du groupe contrôle (Apathie, Avolition, Fatigue, ...) (Husain and Roiser, 2018).

1.3.2. Les pathologies associées aux troubles de la motivation

Les paradigmes comportementaux adaptés chez l'Homme ont permis de caractériser la motivation dans différentes populations de patients dont les symptômes les plus communément décrits sont l'apathie et l'anhédonie (**Tableau 3**). Ces deux symptômes (ainsi

que l'avolition) vont souvent se retrouver corrélés entre eux, témoignant de leur étroite similitude, ou tout du moins des similitudes dans la manière de les évaluer (Bischof et al., 2016; Hartmann et al., 2015).

Pathologie	Apathie dans la population (%)	Anhédonie dans la population (%)
Accident vasculaire cérébrale	36	-
Alzheimer	49	61
Démence fronto-temporale	72	-
Démence vasculaire	65	-
Dépression majeure	38	37
Huntington	47	-
Lésion cérébrale traumatique	61	22
Parkinson	40	46
Schizophrénie	47	45

Tableau 3 Mesure de la prévalence de l'apathie et de l'anhédonie dans différentes pathologie neurologiques (Husain et Roiser, 2018). '-' l'anhédonie n'a pas été estimée dans ces population de patient

La schizophrénie est caractérisée par des symptômes positifs, (ou psychotiques) et cognitifs, ainsi que des symptômes négatifs qui représentent la diminution de comportements, pensées ou sentiments normalement présents (Husain and Roiser, 2018). Au-delà de l'anhédonie proposée (Horan et al., 2006; Meehl, 1962), ils incluent des dysfonctions motivationnelles, reconnues depuis longtemps (Kraepelin, 1921) et qualifiées d'avolition (Messinger et al., 2011) ou d'apathie (Gard et al., 2009; Hartmann et al., 2015; Kaiser et al., 2017; Kirkpatrick, 2014; Sagen et al., 2010; Yazbek et al., 2014). Certaines équipes proposent même qu'il n'y a pas de déficit hédonique chez ces patients mais uniquement des troubles de la motivation (Foussias and Remington, 2010; Kraepelin, 1921). Cette avolition observée chez le patient atteint de schizophrénie (par questionnaire) est en forte relation avec des diminutions de performances en tâches comportementales

d'évaluation de la motivation (Barch et al., 2014; Bismark et al., 2018; Adam J Culbreth et al., 2018; Fervaha et al., 2013; Gold et al., 2013; Green et al., 2015; Horan et al., 2015; Huang et al., 2016; McCarthy et al., 2016; Moran et al., 2017; Serper et al., 2017; Strauss et al., 2016; Treadway et al., 2015; Wang et al., 2015; Wolf et al., 2014), dans lesquelles les patients schizophrènes sont moins à même de fournir un effort ou de choisir l'option coût élevé / bénéfice élevé en comparaison aux individus contrôles et ce pour la plupart des tâches comportementales existantes (5 tâches comparées au sein d'une même cohorte) (Reddy et al., 2015). Dans 50% des études, ces déficits ont été associés à un déclin cognitif (Adam J Culbreth et al., 2018), qui est également robuste chez le schizophrène (Barch and Sheffield, 2017). D'autres études ciblent particulièrement l'incapacité de ces patients à anticiper un plaisir à venir conduisant à la réduction de l'effort investi sans modification du plaisir ressenti au moment de l'obtention de la récompense (Kring and Moran, 2008; Strauss and Gold, 2012).

L'anhédonie chez les patients dépressifs a été précocement décrite (Klein, 1974). Elle est souvent mal interprétée par les cliniciens (Treadway and Zald, 2011) puisque au-delà du déficit à ressentir du plaisir, il apparaît également que ces patients ont des difficultés à déclencher un comportement, à exercer un effort et à le maintenir, qui en plus d'être masqué par le diagnostic d'anhédonie, sera défini comme de l'apathie, de l'anergie, de la fatigue ou encore un retard psychomoteur (Demyttenaere et al., 2005; Marin et al., 1993; Salamone et al., 2006; Stahl, 2002; Yuen et al., 2015). Une inhabilité de ces patients à exercer un effort a cependant pu être mise en évidence (Cléry-Melin et al., 2011; A. J. Culbreth et al., 2018; Sherdell et al., 2012; Michael T. Treadway et al., 2012; Yang et al., 2016, 2014), altération qui persiste après rémission (Pechtel et al., 2013). De plus, certaines études mettent en avant l'inconsistance de la perte de plaisir induite par la dépression dans certaines cohortes de patient, renforçant ainsi l'hypothèse d'un déficit sélectif de la motivation chez certains patients (Pizzagalli, 2014; Treadway and Zald, 2011) et suggérant l'existence de différents types de dépression.

Les patients bipolaires ont également été diagnostiqués anhédoniques (Leibenluft et al., 2003). Il est plus spécifiquement rapporté que les patients unipolaires et bipolaires en

phase dépressive ont une réduction des performances en PR de manière similaire aux patients atteints de dépression majeure (Hershenberg et al., 2016), l'une des rares études transdiagnostique. Chez les bipolaires de type 2, avec des phases dépressives majoritaires et des phases dites hypomaniaques, il semble que l'anhédonie soit associée à un déficit d'anticipation de la récompense (Caseras et al., 2013; Fletcher et al., 2013; Whitton et al., 2015).

Le même type de symptômes est observé lors des périodes d'abstinence de drogue d'abus chez l'Homme (Volkow, 2001) et l'animal (Thompson et al., 2017) également qualifié d'anhédonie par certains (Markou, 1998). De manière plus précise, les dysfonctions motivationnelles sont un élément clef des processus de mise en place de l'addiction (Venugopalan et al., 2011; Vezina et al., 2002), puisque les personnes dépendantes aux substances d'abus vont considérablement augmenter leurs efforts pour obtenir la substance d'abus au détriment de tout autre forme de récompense, se traduisant par un déficit généralisé de la motivation en faveur d'une impulsivité accrue dirigée vers la substance d'abus. Autrement dit, le patient dépendant agit dans le but d'obtenir une faible récompense immédiate plutôt qu'une plus grosse récompense, plus tardive ou moins concrète (Groman and Jentsch, 2012; Trifilieff et al., 2017; Trifilieff and Martinez, 2014). De plus, l'impulsivité est un potentiel phénotype prédictif de l'addiction (Belin et al., 2008; Dalley et al., 2011).

L'anhédonie et l'apathie sont des symptômes également classiquement décrits chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Isella et al., 2003; Lemke et al., 2005). Plus spécifiquement, il a pu être observé une réduction de leur capacité à fournir un effort pour obtenir une récompense (Chong et al., 2015; Friedman et al., 2011; Porat et al., 2014; Shore et al., 2011). La maladie d'Alzheimer va aussi mettre en jeu une potentielle dérégulation du système de récompense et de motivation puisque des symptômes anhédoniques (Starkstein et al., 2005) ainsi que des déficits motivationnels et autres symptômes apathique (Lopez et al., 2003; Siafarikas et al., 2018; Zhao et al., 2016) y ont été décrits. Cependant, la prévalence de l'apathie chez ces patients est très variable (entre 19% et 88% selon une méta-analyse) supposément à cause de la difficulté d'isoler ce symptôme des symptômes de démence (Zhao et al., 2016). Mais l'apathie est tout de même considéré comme un marqueur important de la

progression de cette maladie (Spalletta et al., 2015). Une étude transdiagnostique montre que les troubles associés à l'apathie sont similaires entre les patients atteints d'Alzheimer et de Parkinson (Dario et al., 2013). Des troubles du maintien de l'effort chez les patients atteints du cancer sous traitement entraînant une forte réaction inflammatoire (Dantzer et al., 2012) ou lors d'infections ou de maladies inflammatoires (Dantzer et al., 2008; Miller, 2009) ont également pu être observés. Pour finir, la perte de motivation est décrite suite à un AVC ou une lésion cérébrale traumatique, lors d'une démence vasculaire et dans les maladies de Huntington et de Pick (Husain and Roiser, 2018). A l'inverse, de manière intéressante, les patients atteints d'autisme ont plus de volonté à travailler pour une récompense (Damiano et al., 2012) et cela sans prendre en compte le niveau de contingence entre la récompense et le comportement à effectuer et malgré la présence du même diagnostique d'anhédonie chez ces patients (Chevallier et al., 2012).

Enfin, comme abordé plus tôt, il apparaît que le terme clinique d'anhédonie, tel qu'il est diagnostiqué dans toutes les pathologies susmentionnées, ne correspond réellement pas à sa définition première. En effet, un test préclinique permettant de cibler plus précisément la véritable hédonie, c'est-à-dire le plaisir perçu par la consommation de la récompense, a été adapté chez l'Homme. Il s'agit du test de préférence au sucrose classiquement utilisé chez l'animal bien qu'il existe des tests plus spécifiques encore (Delamater et al., 1986; Johnson, 2018). Cette translation de l'Homme à l'animal a pour l'instant démontré que, pour certaines pathologies citées ci-dessus comme la dépression majeure, les troubles bipolaires, la schizophrénie ou l'autisme, il n'existe pas de déficit de la réactivité hédonique pour le sucrose en comparaison aux contrôles (Berlin et al., 1998; Damiano et al., 2014; Dichter et al., 2010). Cela veut dire que, soit ce test n'est pas valide chez l'Homme pour mesurer le plaisir, soit ces maladies psychiatriques ne sont pas associées à ce déficit. Ce dernier point se confirme au fil des études, en particulier pour la schizophrénie (Barch et al., 2015; Gard et al., 2007; Heerey and Gold, 2007).

Collectivement, ces études démontrent que les déficits motivationnels face à un effort à fournir ne sont spécifiques à aucune des pathologies citées ci-dessus. Pourquoi ces différentes pathologies, qui conduisent dans leur ensemble à des troubles distincts,

entraînent-elles des conséquences phénotypiques similaires telles qu'une réduction de la motivation face à l'effort ? Cela sous-entendrait que ces altérations des processus motivationnels pourraient être sous-tendues par des perturbations de circuits cérébraux communs.

1.4. Bases neurales

Aujourd'hui, nous avons considérablement enrichi nos connaissances à propos des circuits neuronaux qui gèrent l'information en rapport avec la valeur du stimulus récompensant, la sélection de l'action qui guide le comportement et la régulation des processus d'intégration du coût/bénéfice permettant d'initier et de maintenir ce comportement.

1.4.1. Le réseau neuronal de la motivation

Un grand nombre d'études montrent que l'évaluation, la sélection et le déclenchement d'un comportement dirigé vers un but entraîne l'activation d'un réseau de structures cérébrales incluant le mésencéphale (contenant les noyaux dopaminergiques de la substance noire ou SN et de l'aire tegmentale ventrale ou ATV), le striatum et diverses régions du cortex (préfrontal, insulaire, cingulaire et pariétal) (Studer and Knecht, 2016). Plus particulièrement la computation « coût/bénéfice » est suggérée comme étant sous-tendue par le striatum ventral (vStr), le pallidum ventral (PV) et le cortex préfrontal médian et cingulaire antérieur (CPF médian et CCA respectivement) et l'amygdale (Amg) basolatérale (**Figure 6** ; Chong and Usain, 2016). Le cœur de ce réseau est composé de connexions réciproques entre les noyaux dopaminergiques, le striatum et les structures corticales : les voies dopaminergiques mesocorticolimbique et nigrostriée (Levy, 2012).

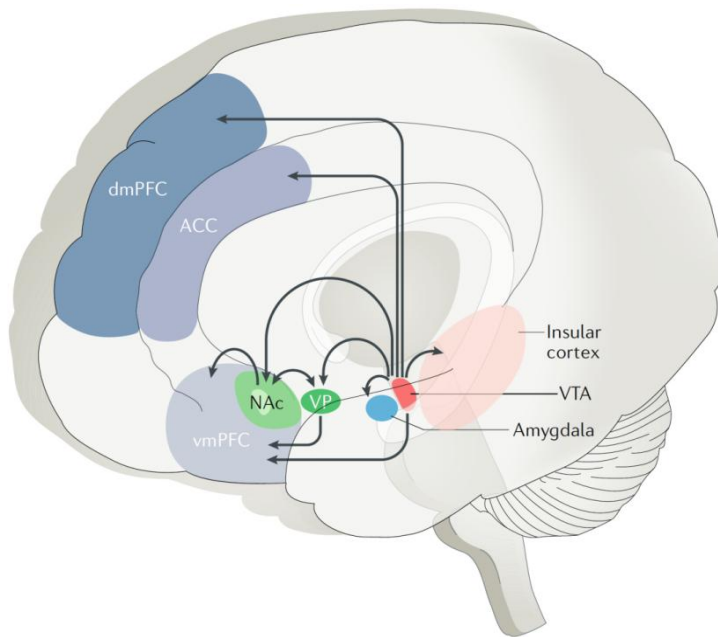


Figure 6 Schéma simplifié des régions impliquées dans le circuit de la récompense et de la motivation chez l'Homme.

L'aire tegmentale ventrale (ATV) projette sur le striatum ventral (vStr) incluant le noyau accumbens (NAc) et certaines régions corticales comme le cortex préfrontal (CPF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Les régions corticales projettent en retour sur le striatum. Les projections striatales vont contacter le VP et la VTA (Husain et Roiser 2018).

Dans la population générale, les individus qui possèdent les plus hauts scores d'apathie (évaluée par questionnaire) se sont révélés plus sensibles à l'effort physique (déterminé par un test d' « effort discounting ») et ont révélés une déconnexion fonctionnelle entre plusieurs de ces structures (Bonnelle et al., 2015). De plus, des lésions de structures de ce réseau, en particulier le noyau accumbens (NAc, sous-structure du vStr), le CPF médian ou l'Amg conduisent à une réduction de la capacité à fournir un effort pour une récompense (Chong et al., 2016; Kroemer et al., 2016).

Le vStr, principalement contacté par l'ATV, supporte l'activation des comportements motivés dans le contexte plus général de l'apprentissage renforçant (Collins and Frank, 2016; Mannella et al., 2013). L'anticipation d'une récompense entraîne l'activation du vStr (Hahn et al., 2009; Stice et al., 2009). De plus, le vStr apparait, et le NAc en particulier, comme structure principale permettant l'évaluation de l'utilité d'un comportement et son déclenchement (Kroemer et al., 2016). Des études d'imagerie ont identifié cette structure comme impliquée dans les processus d'évaluation de coût / bénéfice (Botvinick et al., 2009; Croxson et al., 2009; Kurniawan et al., 2010; Schmidt et al., 2012).

Le striatum dorsal (dStr), qui reçoit majoritairement les projections dopaminergiques originaires de la SN a surtout été étudié pour son implication dans la planification, l'exécution et l'automatisation des comportements moteurs. Il a par conséquent été surnommé « l'acteur » des voies du traitement de la récompense (O'Doherty, 2004) en addition au vStr. En effet, une connectivité ascendante, dopamine dépendante, allant du vStr vers le dStr a été décrite (Haber et al., 2000) traduisant le mécanisme par lequel la motivation va influencer les fonctions motrices et les réponses comportementales appropriées à l'environnement.

Supportant cette hypothèse, une étude a montré que la lésion des neurones du dStr, laissant le vStr intact, n'entraînait pas de déficit en PR mais impactait d'autres fonctions motrices (Eagle et al., 1999). Les distinctions entre vStr et dStr sont cependant artificielles et il semblerait que la séparation du striatum, basée sur la fonctionnalité des différentes sous structures, soit autant médio-latérale que ventro-dorsale (Voorn et al., 2004). On distingue ainsi le Str dorso-médian du Str dorso-latéral. La région dorso-médiane est suggérée comme contrôlant l'attention et la vigueur de la réponse durant une tâche motivationnelle (Panigrahi et al., 2015) alors que la dorso- latérale serait impliquée dans le contrôle des actions habituelles (Burton et al., 2015). Pour résumer, le Str dorso-latéral peut être qualifié de striatum moteur, dont la ressource est le mouvement, le Str dorso-médian de striatum cognitif, qui joue un rôle dans la prise de décision de s'investir ou non dans un comportement et enfin le NAc de striatum motivationnel qui indique qu'il faut s'engager dans un effort et le maintenir pour une certaine durée (Berke, 2018).

Le Str est fortement contacté par les noyaux dopaminergiques de la SN (voie nigrostriée) et de l'ATV (voie mésolimbique) et il a été observé que l'activité des structures SN/VTa, induite par l'anticipation d'une récompense, était fortement corrélée à la libération de dopamine dans le striatum ventral (Schott et al., 2008). Cependant, certaines études montrent que le coût (ou la quantité d'effort à fournir) pour obtenir une récompense réduisait la réponse neuronale enregistrée dans ces noyaux (Pasquereau and Turner, 2013; Varazzani et al., 2015). Cela suggère que ces régions encodent la valeur d'une récompense et réactualisent cette valeur en fonction de l'effort qu'il va falloir fournir pour l'obtenir. Cependant, ces études restent corrélatives. L'implication directe de l'activité de l'ATV dans la modulation de la motivation est plus complexe à mettre en évidence puisque son inactivation, par utilisation d'une approche pharmacogénétique, entraîne une suppression générale de la locomotion (Marchant et al., 2016). Cependant, certaines études ont décrit son rôle dans les performances en PR par des approches pharmacologiques plus ciblées (Sharf et al., 2005).

Le PV est une autre structure supposément impliquée dans l'activation d'un comportement puisqu'il reçoit principalement les projections GABAergiques provenant du NAc (Root et al., 2015). Mais il n'existe que très peu de données le démontrant directement, puisque la majeure partie des études comportementales impliquant le PV se sont focalisées sur son implication dans l'addiction, donc avec pour récompense, une substance d'abus (Root et al., 2015). Cependant, quelques études supportent l'hypothèse d'une implication majeure

de la connexion entre le NAc et cette structure pour la modulation de la motivation pour une récompense naturelle (Farrar et al., 2008; Gallo et al., 2018; Mingote et al., 2008) ce qui est cohérent puisque c'est une voie de sortie principale du NAc.

Le Str et les structures corticales (surtout préfrontales) opèrent ensemble pour un fonctionnement optimal des comportements orientés vers un but (Haber, 2016; Krawczyk, 2002). En effet, les boucles cortico-striatales sont organisées en spirale ascendante à l'image de la connectivité entre le Str et les noyaux dopaminergiques (Haber, 2016). Le CPF ventro-médian et le CCA sont fonctionnellement connectés au Str et à d'autres structures limbiques ("Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders," 1994) et jouent un rôle essentiel dans le traitement de la récompense et l'initiation, la planification et le contrôle des comportements dirigés vers un but. Il existe de nombreuses évidences qui impliquent le CPF ventro-médian dans la régulation de l'estimation de l'utilité d'un comportement dirigé vers un but (Chong et al., 2017; Kroemer et al., 2016). La connectivité entre le NAc et le CCA joue un rôle majeur pour la motivation (Croxson et al., 2009; Hauber and Sommer, 2009; Park et al., 2015) ainsi que la transmission dopaminergique au sein de cette dernière (Schweimer and Hauber, 2006). Le CCA se révèle important pour l'apprentissage et la stratégie d'allocation de l'effort à fournir pour obtenir une récompense (Klein-Flugge et al., 2016; Kroemer et al., 2016) et il semble particulièrement mis en jeu dans la modulation de la motivation dans les contextes impliquant une prise de décision (tâche de choix lié à l'effort) (Walton et al., 2009) ou lorsque l'effort à fournir est cognitif (Hosking et al., 2014). Des données contradictoires existent concernant le cortex orbito-frontal et son implication dans les performances d'un animal au cours d'une tâche de PR où il est montré comme impliqué (Cetin et al., 2004; Gourley et al., 2010) ou non (Kheramin et al., 2005). Enfin, l'aire motrice supplémentaire (AMS) est un acteur potentiel du circuit neuronal de la motivation qui pourrait notamment agir sur la vigueur de la réponse motivée en modulant la perception subjective de l'effort à fournir pour obtenir la récompense (Kroemer et al., 2016).

L'Amg possède une forte connectivité avec le vStr (Haber and Knutson, 2010) et le CCA (Floresco and Ghods-Sharifi, 2006). En plus de son implication dans les processus émotionnels, elle apparaît comme impliquée dans l'encodage de la pertinence d'un stimulus motivationnel par le biais de l'intégration d'informations contextuelles (Anderson and Phelps, 2001; Haber and Knutson, 2010; Ousdal et al., 2012). Son implication dans les comportements motivés face à l'effort vient, entre autre, d'une étude où son inactivation entraîne la

réduction des performances des animaux en conditionnement opérant (Simmons and Neill, 2009). Pour finir, d'autres structures font partie de ce réseau et ont été montrées comme modulant la motivation comme l'hippocampe ventral (Chambers, 2002) ou le noyau sous thalamique (Baunez et al., 2002; Bezzina et al., 2008).

Il faut retenir que d'une part, le NAc et le PV apparaissent comme majeurs pour alimenter le comportement face à l'effort. D'autre part, les régions corticales, comme le CPF médian ou le CCA, sont cruciaux pour comparer les coûts et bénéfices des différentes possibilités, fonction qui devient capitale lorsque plusieurs choix s'offrent à l'organisme (Bailey et al., 2016). Le neurotransmetteur mis en jeu dans la régulation de l'activité de toutes les structures citées ci-dessus, lors de l'élaboration d'un comportement motivé, est la dopamine originaire de l'ATV en particulier.

1.4.2. Le système dopaminergique

1.4.2.1. La dopamine

La dopamine fait partie des catécholamines. C'est un neuromodulateur critique pour l'apprentissage et la motivation modulant les performances d'un comportement donné (la motivation) et affectant les comportements futurs (l'apprentissage) (Berke, 2018). Elle régule généralement les transmissions neuronales rapides glutamatergiques et GABAergiques (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Elle est impliquée dans la régulation de plusieurs circuits : nigrostrié, mésolimbique et mésocortical principalement (**Figure7**).

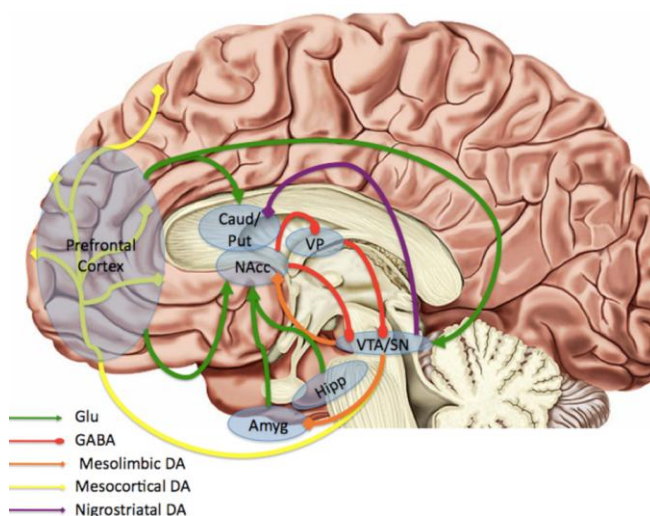


Figure 7 Illustration schématisique des différentes voies dopaminergiques (mésolimbique, mésocortical et nigrostriée) et des voies glutamatergiques et GABAergiques régulées par et régulant la transmission dopaminergique (Treadway et Zald, 2011). Amyg = amygdale ; Caud/ Put = noyau caudé-putamen (dStr) ; DA = Dopamine ; GABA = projections GABAergiques ; Glu = projections glutamatergiques ; Hipp = hippocampe ; NAcc = nucleus accumbens ; SN = substance noire ; VP = pallidum ventral ; VTA = aire tegmentale ventrale.

Il existe également un système dopaminergique dit tubéro-infundibulaire, originaire du thalamus et régulant la sécrétion d'hormones. Elle est également présente en périphérie modulant ainsi des nombreux processus physiologiques incluant les fonctions cardiovasculaires, sympathiques et rénales (Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

Au niveau structural et cellulaire, l'aire tegmentale ventrale (noyau A10) et la substance noire (noyau A9), ainsi que l'aire rétro-rubrale (noyau A8), composent le mésencéphale dopaminergique. Les cellules dopaminergiques déchargent en permanence à faible fréquence (activité tonique, 1-8 Hz) et vont occasionnellement émettre de brefs bursts (activité phasique, >15Hz) (Berke, 2018). Les neurones dopaminergiques de la VTA projettent en particulier sur le vStr et le CPF, les neurones de la SN vont eux, projeter majoritairement sur le dStr (Tritsch et al., 2012; Tritsch and Sabatini, 2012). Comme dit précédemment, la connectivité fonctionnelle entre ces noyaux dopaminergiques et le Str s'apparente à un réseau en boucle ascendante (Haber et al., 2000) partant des connexions les plus ventrales (VTA-NAc) et remontant vers les connexions les plus dorsales (SN-dStr). Le Str constitue donc la structure centrale intégrant les signaux dopaminergiques. Il reçoit des afférences excitatrices provenant du cortex et du thalamus. Il est composé de trois principaux types cellulaires : les neurones épineux moyens (ou medium spiny neurons, MSN) qui représentent environ 95% des neurones striataux, les interneurones cholinergiques (INC) et les interneurones GABAergiques (Burke et al., 2017) tous modulés par la dopamine. Les MSNs sont des neurones GABAergiques formant deux populations distinctes : l'une exprimant le récepteur à la dopamine D1 contactant la SN/VTA et l'autre exprimant le récepteur à la dopamine D2, toutes deux classiquement décrites comme voie directe et voie indirecte respectivement en raison de leurs projections distinctes (DeLong, 1990). Mais ce modèle est basé sur l'organisation du dStr, organisation non commune au vStr (Fuccillo, 2016; Kupchik and Kalivas, 2017) (**Figure 8**). De plus la connectivité intra-striatale présente ces deux voies (directes et indirectes) comme structurellement et fonctionnellement interconnectés, organisation qualifiée d'inhibition latérale (Dobbs et al., 2017, 2016) (**Figure 9**). La qualification de voie directe et indirecte concerne également la fonctionnalité du réseau. En effet le modèle du « Go/No Go », dans le dStr, supporte l'existence d'effets opposés de la dopamine, qui stimule la voie « Go » directe (dMSNs) et inhibe la voie « No Go » indirecte (iMSNs), résultant en une facilitation du comportement (Cui et al., 2013; Hikida et al., 2010;

Kravitz et al., 2012). Ce modèle, qui oppose les voies directe et indirecte sur le plan fonctionnel est potentiellement valide pour tout le Str, y compris le ventral malgré les différences de connectivité (Bamford et al., 2018) mais le débat est ouvert et les résultats ne vont pas tous dans le même sens (Flanigan and LeClair, 2017) comme nous le décrirons plus tard. En résumé, les neurones dopaminergiques provenant du mésencéphale vont largement contacter les MSNs, entre autres, qui reçoivent également des entrées glutamatergiques originaires du thalamus et du cortex (Lovingier and Tyler, 1996; Matsuda et al., 2009; Nicola et al., 2000). La dopamine va alors, via l'activation de récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, moduler ces afférences excitatrices (Nicola et al., 2000), affinant ainsi les signaux passants par le Str (les renforçant où les supprimant) facilitant *in fine* l'expression de l'action la plus appropriée (Bamford, 2004; Nicola et al., 2000).

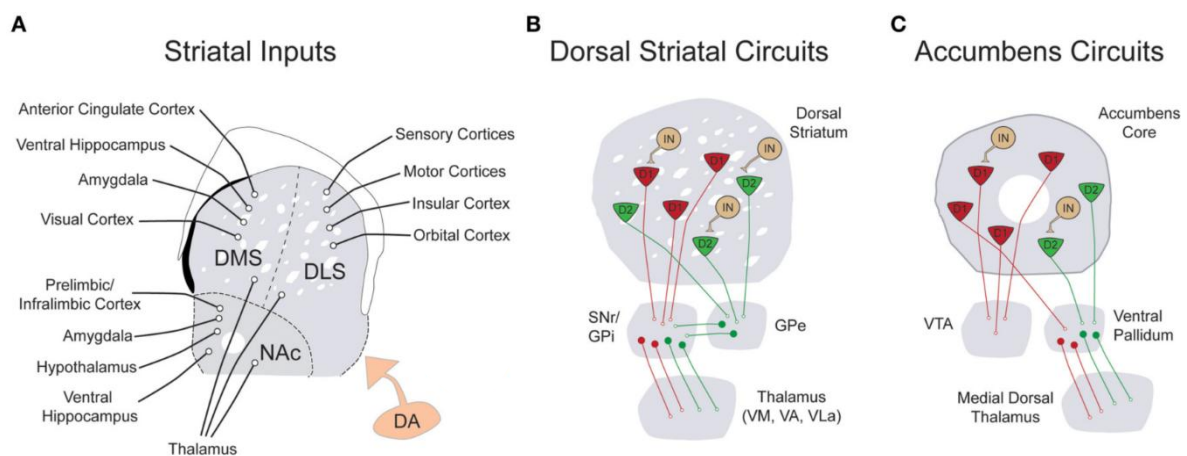


Figure 8 Représentation des entrées, sorties et connexions locales du striatum. (A) Les entrées excitatrices connues sur différentes régions striatales incluant le striatum dorso-médian (DMS), dorso-latéral (DLS) et le noyau accumbens (NAc). Ces régions sont également toutes sous contrôle de la dopamine. (B) Les neurones majoritaires du dStr sont représentées ainsi que leurs projections (MSN D1 ou D2 et interneurons IN). Les neurones de la voie directe exprimant le RD1 (rouge) projettent directement sur la substance noire réticulée (SNr) et le globus pallidus interne (Gpi) alors que les neurones de la voie indirecte exprimant le RD2 (vert) projettent indirectement sur ces mêmes structures en passant par le globus pallidus externe. (C) Les neurones majoritaires du NAc core sont représentés ainsi que leurs projections (MSN D1 ou D2 et interneurons IN). Les iMSN (vert) projettent indirectement sur le thalamus et l'aire tegmentale ventrale (ATV) en passant par le pallidum ventral (PV). Les dMSN (rouge) projettent directement et indirectement sur l'ATV en passant également par le relai du PV (adaptée de M.V. Fuccillo, 2016).

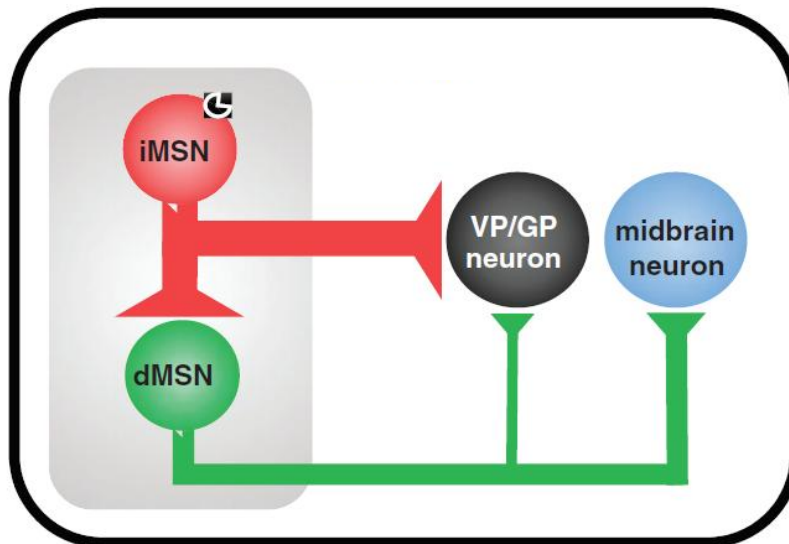


Figure 9 Inhibition latérale des iMSN GABAergiques sur les dMSN (Adaptée de Dobbs *et al.*, 2017).

Au niveau synaptique, la dopamine va pouvoir interagir avec les 5 récepteurs dopaminergiques connus, qui sont membres de la superfamille des récepteurs couplés à des protéines G (RCPG) (Neve, 2010) et sont classifiés comme « D1-like » (RD1 et RD5) ou « D2-like » (RD2, RD3 et RD4) en fonction de leurs séquences et propriétés de transduction cellulaires (Civelli, 1995), la classe « D1-like » étant couplé à une protéine Gs/olf excitatrice et la classe « D2-like » à une protéine Gi/o inhibitrice. De cela résulte une des raisons de la différence fonctionnelle entre neurones de la voie directe et indirecte mentionnée plus tôt. La distribution de ces récepteurs dans le cerveau varie considérablement (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Bentivoglio and Morelli, 2005; Guillin *et al.*, 2001). Les RD1 et RD2 sont densément et majoritairement répartis dans le Str ainsi que dans le CPF. Le RD2, de par sa fonction d'autorécepteur, se retrouve dans les SN/ATV. Les RD3 sont particulièrement distribués dans le shell du NAc, le mésencéphale et le pallidum. La répartition des RD4 et 5 est quant à elle très limitée.

Du point de vue fonctionnel, la dopamine joue un rôle critique pour le contrôle de l'action et l'activation des comportements. En conséquence, une absence de transmission dopaminergique entraîne une sévère apathie et, au final, entrainera la mort de l'animal (Palmiter, 2011). Le rôle de la dopamine n'est pas unique, c'est pourquoi il ne faut pas la considérer comme un signal global. En effet, malgré une absence de frontière anatomique marquée, les cellules dopaminergiques sont diverses (au niveau moléculaire et

physiologique), et projettent sur différentes structures (e.g. dStr vs. vStr), qui elles même reçoivent des entrées corticales différentes qui vont, en conséquence, servir différents processus (Berke, 2018). Le système dopaminergique mésocorticolimbique, quant à lui, est considéré comme central au sein du système cérébral de récompense et de motivation (Robbins and Everitt, 2007; Salamone et al., 2006). Ce « circuit de la récompense » est constitué des neurones dopaminergiques de l'ATV projetant sur une région étendue d'aires corticales et sous-corticales, incluant le NAc, le CPF, l'Amg et l'hippocampe (Hc) (**Figures 6 et 7**). Le NAc, structure centrale de ce circuit, est une structure sous corticale composée d'une partie dorso-latérale, le Core et d'une partie ventro-médiane, le Shell qui sont structurellement et fonctionnellement différentes (Chau et al., 2004). En particulier, mis à part les projections dopaminergiques, les efférences et afférences entre ces deux structures sont distinctes. Le Core reçoit des informations du CPF dorso-médian et projette sur la partie dorsale du PV et sur la SN alors que le Shell reçoit les axones du CPF ventro-médian et projette sur le PV ventral et sur l'ATV (Buot and Yelnik, 2012). Le Shell est également fortement connecté à d'autres structures limbiques comme l'Hc et l'Amg (Chau et al., 2004; Sokoloff et al., 2006).

L'identification des fonctions de ce circuit repose sur l'étude du rôle de la dopamine dans le renforcement, qui a commencé à devenir prépondérante dans les années 1970. Les premières expériences de lésion des voies dopaminergiques, entraînant une extrême réduction des mouvements (Ungerstedt, 1971), ont d'abord conduit à étudier son implication dans le contrôle des fonctions motrices. L'utilisation de l'autostimulation intracraniale était alors commune et quelques chercheurs ont vu le potentiel de cette technique pour étudier les fonctions renforçantes de la dopamine en stimulant les noyaux dopaminergiques (Crow, 1972; Routtenberg and Malsbury, 1969). On découvre alors que l'autostimulation intracraniale, ainsi que l'auto-administration de drogue d'abus comme l'amphétamine et la cocaïne, s'arrêtent après administration d'un antagoniste dopaminergique ou une lésion des structures dopaminergiques (Wise, 2008). Ces antagonistes entraînaient également une réduction des appuis levier pour une récompense alimentaire induisant ainsi un état anhédonique chez l'animal (Wise, 1982; Wise et al., 1978). Ces données conduisent la communauté scientifique à penser que la dopamine régule l'effet récompensant produit par les récompenses, naturelles ou non. C'est l'apparition de la notion de circuit de la récompense. Cette théorie suppose que l'expérience plaisante de la consommation d'une

récompense résulterait de l'activation de ce circuit. Cependant cette hypothèse va, par la suite, être remise en question (Nicola, 2016). Dans les années 1990, W. Schultz et son équipe découvrent que les neurones dopaminergiques encodent les modifications ou les erreurs de prédiction d'évènements récompensant à venir (Schultz et al., 1997). Puis, l'équipe de K. Berridge, avec le modèle de l'« incentive salience », proposent que la dopamine régulerait la motivation, rendant l'animal plus à même de s'engager dans une action pour interagir avec la récompense, créant ainsi la notion de « wanting » ou de désir d'un stimulus motivationnel. Elle n'aurait cependant aucun effet sur l'autre paramètre proposé, le « liking » représentant la valeur hédonique de la récompense, dépendant de la transmission opioïdérique, et qu'ils mesurent à l'aide d'un test qui reste aujourd'hui encore l'un des meilleurs moyens de mesurer le « liking », la réactivité faciale induite par la récompense (Berridge, 2000). L'équipe de J.D. Salamone proposent ensuite que la dopamine serait responsable du déclenchement et du maintien d'un comportement pour un stimulus motivationnel, introduisant alors la notion d'effort (Salamone and Correa, 2012). Plus précisément, elle régulerait les composantes activatrice et directionnelle de la motivation à obtenir une récompense, mais ne modulerait pas les aspects hédoniques et consommatoires de cette récompense (**Figure 10**).

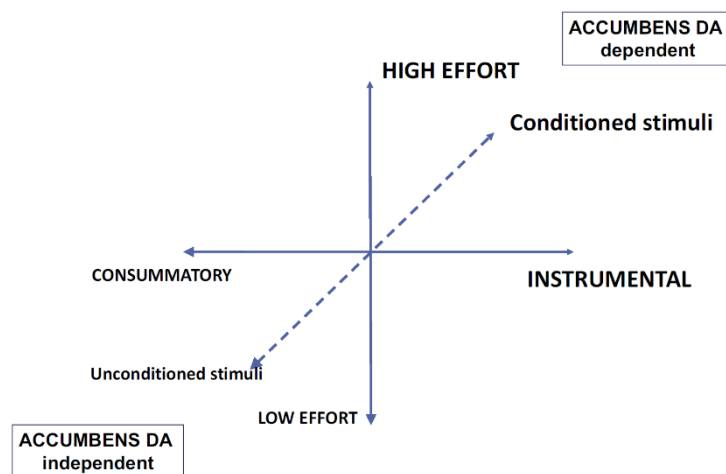


Figure 10 Impact de la dopamine sur les comportements motivés. Proposition d'un modèle dans lequel la transmission dopaminergique mésolimbique module les comportements motivés nécessitant un effort. A l'inverse, les comportements consommatoires semblent beaucoup moins sensibles à cette transmission dopaminergique (Salamone et Correa, 2012).

1.4.2.2. Transmission mésolimbique et motivation

De nombreuses études démontrent l'implication de la voie mésolimbique dopaminergique dans les processus d'activation comportementale en addition à son effet pro-locomoteur (Salamone and Correa, 2012). Il existe donc un chevauchement fonctionnel entre motivation et contrôle moteur ce qui rend difficile, lors de l'étude spécifique d'un de ces processus, l'exclusion de l'autre dans les conclusions finales. Ceci n'est par ailleurs pas le cas pour les autres facteurs potentiellement confondants. En effet, un nombre considérable d'études démontre que la dopamine n'intervient pas dans les processus de réactivité hédonique (Olney et al., 2018) et la prise alimentaire de base, ou motivation primaire (Salamone and Correa, 2012), bien que la deuxième affirmation soit encore discutée aujourd'hui (Ferreira et al., 2012; Tellez et al., 2016).

Une hypothèse propose que les fonctions motivationnelles sont sous le contrôle de l'activité phasique dopaminergique, se traduisant par de rapides modulations dopaminergiques régulant l'excitabilité des MSNs (Berke, 2018) alors que l'activité tonique permettrait un maintien de l'état de veille motivationnelle pour garder le système sensible aux stimuli reçus (Bromberg-Martin et al., 2010; Dreyer et al., 2010). La dopamine permettrait alors d'apprendre un renforcement et de l'anticiper, d'évaluer le rapport coût/bénéfice d'une action, ainsi que de déclencher et d'alimenter cette action (Chong, 2018). Plus globalement, elle servirait à indiquer la valeur du « travail à fournir » (Hamid et al., 2016). Le lien entre dopamine et motivation n'est donc plus à démontrer mais notre compréhension des mécanismes reste à ce jour très générale puisque l'exacte contribution fonctionnelle des différentes régions dopaminoceptives dans ce réseau ainsi que les sous réseaux dopaminergiques impliqués dans la régulation de la motivation sont encore largement méconnus.

Chez l'Homme, la prévalence du choix en faveur de l'alternative du plus gros effort à fournir a été associée à une plus importante libération de dopamine dans le Str et le CPF ventro-médian, via l'utilisation de la technique de tomographie par émission de positron (TEP) (M. T. Treadway et al., 2012). De plus, la dopamine striatale se révèle être primordiale dans les processus permettant à l'individu de surmonter les hauts niveaux d'effort imposés pour obtenir le but désiré (Botvinick et al., 2009; Kurniawan et al., 2010). Ainsi la déplétion

nutritionnelle en précurseurs dopaminergiques, réduisant alors la synthèse de dopamine, entraîne une réduction des performances lors d'un choix pour obtenir une récompense (Roiser et al., 2005) ainsi qu'une réduction de l'activité striatale induite par la recherche d'une récompense (Bjork et al., 2014). Récemment, une étude a montré que l'inhibition de la synthèse de catécholamines dérégulait la capacité de sujets sains à fournir un effort pour obtenir une récompense (Mueller et al., 2018). De plus, une corrélation positive entre l'activité du vStr et du mésencéphale avec la quantité de récompense attendue a également été mise en évidence (Croxson et al., 2009). Un certain nombre d'études montre que la potentialisation de la transmission dopaminergique (L-DOPA, Amphetamine, Methylphenydate, agoniste des RD2/3) augmente la vitesse (Guitart-Masip et al., 2012) et la vigueur de la réponse (Zenon et al., 2016), la quantité d'effort fourni (Chong et al., 2015; Wardle et al., 2011) mais également les choix risqués (Rutledge et al., 2015).

Chez l'animal, la libération de dopamine dans le NAc, et en particulier dans le Core, a été observée comme centrale dans la modulation de la motivation, ce qui en fait un acteur principal de l'interface « limbique-motrice » traduisant la motivation en action (Chong and Husain, 2016; Mogenson et al., 1980). En effet, de plus en plus de données montrent qu'un déficit dopaminergique ou une lésion de ce système résultent en une diminution de la motivation à l'effort. De manière importante, une lésion des neurones dopaminergiques projetant sur le NAc (Core ou Shell) n'a que très peu d'impact sur les performances en FR1 qui ne nécessite que très peu d'effort (Salamone et al., 2005; Salamone and Correa, 2002). L'augmentation du coût (FR5) conduit à une réduction des performances de l'animal uniquement lorsque les projections vers le Core sont lésées et la seule corrélation évidente s'est trouvée être entre le nombre d'appuis leviers et la dopamine présente dans le NAc Core (Sokolowski and Salamone, 1998). Enfin, la déplétion dopaminergique sélective du Core entraîne une réduction des performances dans des tâches de PR+1 et PR+2, effet croissant avec l'augmentation de l'effort (Hamill et al., 1999).

En accord avec ces résultats, de nombreuses études démontrent que la transmission dopaminergique dans le NAc, est nécessaire pour qu'un animal investisse de l'effort dans le but d'obtenir une récompense. Par exemple, des lésions du NAc (Cardinal, 2001; Hauber and Sommer, 2009), une déplétion dopaminergique dans le NAc (E. J. Nunes et al., 2013; Randall

et al., 2014; Salamone et al., 2007) ou l'administration d'antagonistes dopaminergiques, que l'administration soit systémique (Caul and Brindle, 2001; Cheeta et al., 1995; Denk et al., 2005; Olarte-Sánchez et al., 2013; Sink et al., 2008; Yohn et al., 2015), intra-ventriculaire (Robles and Johnson, 2017) ou spécifique du NAc Core (Bari and Pierce, 2005; Nowend et al., 2001), conduisent à une diminution de la motivation (Salamone and Correa, 2012). À l'inverse, des substances augmentant la dopamine extracellulaire (e.g. de faibles doses d'amphétamine qui conduisent à une augmentation de la transmission dopaminergique) induisent une augmentation de la tolérance de l'animal face à une augmentation de l'effort à fournir (Bailey et al., 2015; Bardgett et al., 2009; Floresco et al., 2008; Mayorga et al., 2000; Randall et al., 2015; Sommer et al., 2014). De plus, les variations interindividuelles des niveaux de dopamine striatale sont prédictives des performances motivationnelles (Randall et al., 2012). Cependant, l'exact fonctionnement de la transmission de dopamine modulant les processus motivationnels est encore débattu. Certains suggèrent que les niveaux toniques de dopamine dans le NAc signalent le coût d'une récompense (Niv et al., 2007; Salamone and Correa, 2012) mais la réalité est sans doute plus complexe mettant en jeu des processus synaptiques bien spécifiques (transmission post-synaptique, contrôle local de libération de dopamine...) (Berke, 2018).

D'autres études montrent également que le NAc Core pourrait impacter sur la motivation en modulant la flexibilité des comportements d'approche, mais dans ces paradigmes impliquant un choix face à différentes possibilités (tâches de choix liées à l'effort), il semblerait que la transmission dopaminergique dans les régions corticales devienne prépondérante (Bailey et al., 2016). De plus il est proposé que l'effet de la dopamine sur l'effort semble plus spécifique à l'effort physique qu'à l'effort cognitif. En effet, une étude suggère que la dopamine ne jouerait qu'un rôle secondaire dans la modulation de la motivation cognitive puisque les antagonistes dopaminergiques induisent une réduction de la volonté à effectuer un effort physique mais pas un effort cognitif (Hosking et al., 2015). Il est cependant également proposé que les dysfonctions de ces 2 sous-types de la motivation puissent survenir par le biais de dysfonctions dopaminergiques similaires (Schmidt et al., 2012). Il sera donc important dans l'avenir de dissocier les symptômes d'amotivation comportementale et cognitive pour en comprendre les mécanismes sous-jacents.

En résumé, toutes ces études suggèrent que la motivation d'un animal à exercer un effort, physique en particulier, pour obtenir une récompense est en grande partie spécifique

de la transmission dopaminergique dans le NAc Core. Cependant, les études visant à augmenter la motivation en stimulant la transmission dopaminergique, par l'utilisation de substances pharmacologiques chez un sujet contrôle sont peu nombreuses notamment à cause des limitations induites par l'augmentation non spécifique de dopamine dans le cerveau (en terme de temps, de région ou de cible cellulaire) ainsi que les potentielles cibles non dopaminergiques des substances utilisées. Comprendre le rôle des différents récepteurs dopaminergiques, des différents types neuronaux dopaminoceptifs et du réseau global modulant la transmission dopaminergique est primordial pour approfondir les connaissances sur les processus motivationnels et améliorer les traitements des troubles associés.

Dans ce but, plutôt que d'augmenter les niveaux de dopamine de manière non sélective, il est aujourd'hui de plus en plus courant d'utiliser d'autres approches plus précises et sélectives.

1) Les approches pharmacologiques récentes visent à cibler un récepteur spécifique voire une voie de signalisation particulière à l'aide des drogues dites « intelligentes ». L'une des cibles majoritaires du système dopaminergique pour traiter de nombreuses pathologies neuronales, comprenant souvent les troubles de la motivation, est le RD2 (Moritz et al., 2018; Urs et al., 2017). Mais l'efficacité de ces drogues pour traiter les déficits motivationnels est bien souvent limité de par leur fonction unique (agoniste ou antagoniste). Cette nouvelle approche consiste donc à utiliser des agonistes partiels qui vont agir, en fonction de la situation synaptique, en tant qu'agoniste ou antagoniste, stabilisant ainsi un système dérégulé (Urs et al., 2017, 2016). De plus, ces agonistes, de par leur structure, ont une sélectivité fonctionnelle, c'est-à-dire qu'ils vont pouvoir activer spécifiquement une seule des voies possibles en aval du récepteur (Urs et al., 2017, 2016). Le développement de ces nouvelles substances permettra d'étudier précisément la spécificité d'action d'un récepteur, voire d'une voie de signalisation sélective dans le fonctionnement ou le dysfonctionnement d'un processus.

2) Il existe un grand nombre de lignée de souris génétiquement modifiées ou d'approches virales qui permettent d'examiner le rôle spécifique de la dopamine dans différentes régions cérébrales et types cellulaires. L'équipe de C. Kellendonk a par exemple mis en évidence le rôle majeur de la transmission dopaminergique dépendante du RD2 dans le Str, et en particulier la mise en place du réseau qui en dépend, pour l'expression normal de la motivation en utilisant un modèle de surexpression transgénique développementale du

RD2 (Drew et al., 2007; Simpson et al., 2011; Ward et al., 2012). Ce modèle animal est d'ailleurs considéré aujourd'hui comme un modèle préclinique pertinent de la schizophrénie par les cliniciens (Abi-Dargham, 2017) puisque l'origine de cette maladie est développementale, que la fonctionnalité du RD2 semble être mise en jeu dans la Schizophrénie (Frankle et al., 2018) et que ce modèle est caractérisé par certains symptômes de cette pathologie (Drew et al., 2007; Simpson et al., 2011; Ward et al., 2012). Il y est notamment question du lien entre altération de la voie de signalisation du RD2 au cours du développement et l'émergence des symptômes négatifs et cognitifs (e.g. les déficits motivationnels), qui précèdent l'apparition des psychoses chez certains patients (Abi-Dargham, 2017). De plus, la surexpression virale de ce récepteur à l'âge adulte dans le NAc, et pas dans le dStr, potentialise la motivation des animaux en tâche de PR et tâche concurrente (Gallo et al., 2018; Trifilieff et al., 2013). Une délétion génétique de ce récepteur entraîne, quant à elle, une réduction de la volonté à fournir un effort (Tran et al., 2002). La surexpression du RD3 dans le Str semble également avoir des conséquences sur la motivation (Simpson et al., 2014). Ces études démontrent le rôle majeur du RD2 (et R « D2 like ») et de la voie indirecte dans la régulation de la motivation.

3) La manipulations directe des voies neuronales principalement impliqués dans les processus motivationnels est également rendue possible aujourd'hui, notamment via l'utilisation des techniques d'optogénétiques et de pharmacogénétiques. Par exemple, deux études montrent que l'expression d'un récepteur DREADD couplé à une protéine Gi spécifiquement dans les neurones de la voie indirecte du NAc, résultant en une inhibition de cette voie lors de l'injection du ligand exogène, le CNO, conduit à une potentialisation de la motivation en tâche de PR (Carvalho Poyraz et al., 2016; Gallo et al., 2018). D'autre part, l'activation optogénétique *in vivo* de cette même voie indirecte pendant l'exposition au stimulus conditionnel en début de PR, conduit à une réduction des performances des animaux dans cette tâche de façon similaire à l'activation de la voie directe (Natsubori et al., 2017; Soares-Cunha et al., 2016). Le rôle exact de l'activité des iMSN dans la régulation de la motivation est donc controversé puisque des arguments en faveur du modèle « go/no go » se confrontent aux arguments d'une fonction motivationnelles partagées entre dMSN et iMSN (Flanigan and LeClair, 2017). Cependant, il est intéressant de noter que l'un des facteurs opposant ces deux hypothèses est méthodologique, opposant les résultats obtenus par pharmacogénétique et optogénétique. D'autres études vont alors être nécessaires pour

comprendre la fonctionnalité de ce réseau. Enfin, c'est avec ces méthodes optogénétiques et pharmacogénétique que le rôle dans les processus de récompense de l'inhibition latérale, inhibition spécifique des projections de la voie indirecte sur la voie directe, a pu être mis en évidence (Dobbs et al., 2016). Ces études sont toutes très récentes et des données supplémentaires sont nécessaires pour permettre une meilleure compréhension de la fonctionnalité de la voie mésolimbique et de la transmission dopaminergique au niveau des MSNs en particulier. Cependant, aux vues de l'apport non négligeable de ces résultats dans la compréhension des processus neuronaux modulant la motivation, ces techniques représentent une avancée majeure pour l'étude des fonctions spécifiques de voies neuronales dans l'expression d'un comportement.

Dans leur ensemble, ces données mettent en évidence le rôle majeur de la dopamine mésolimbique dans la modulation des processus motivationnels dont un modèle fonctionnel, basé sur celui du dStr, est présenté en **Figure 11**.

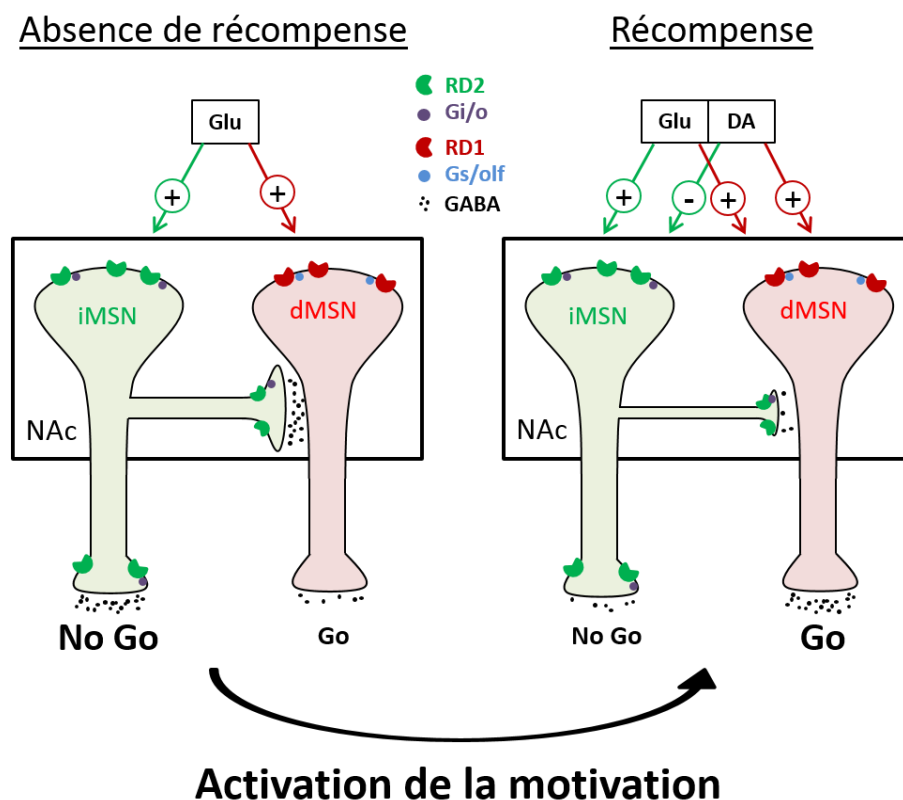


Figure 11 Représentation schématique de la transmission dopaminergique sur les dMSN et les iMSN basé sur le modèle « Go/No Go » du dStr et son implication dans les processus motivationnels. Glu : glutamate, DA : dopamine, RD1 : récepteur D1 à la dopamine, RD2 : récepteur D2 à la dopamine, Gi/o : protéine G inhibitrice, Gs/olf : protéine G excitatrice, iMSN : neurones de la voie indirecte, dMSN : neurones de la voie directe.

1.5. Les pathologies associées aux troubles de la motivation : la transmission mésolimbique comme endophénotype commun ?

1.5.1. Observations cliniques

1.5.1.1. La schizophrénie

L'altération de la transmission dopaminergique est postulée comme étant un endophénotype majeur de la schizophrénie. L'hypothèse dopaminergique (Baumeister and Francis, 2002) propose que les symptômes positifs et négatifs résultent d'une dysfonction dopaminergique. L'implication du vStr dans les symptômes anhédoniques est supporté par les résultats obtenus par IRM fonctionnel (Harvey et al., 2010; Lee et al., 2012). Plus précisément, l'apathie ou les autres symptômes négatifs ont été attribués à un déficit de la transmission dopaminergique, et en particulier dans le vStr (Wolf et al., 2014; Ziauddeen and Murray, 2010) et le CPF (Brisch et al., 2014; Huang et al., 2016; Pogarell et al., 2012; Wolf et al., 2014) ou bien encore d'une déconnexion fonctionnelle entre le Str et le CCA (Park et al., 2015). Les phases de psychoses sont quant à elles, associées à une potentialisation de la transmission dopaminergique striatale (Fusar-Poli and Meyer-Lindenberg, 2013). Une hypothèse propose de réconcilier ces deux phénomènes opposés, l'hypothèse de l'« aberrant salience » qui se base elle-même sur l'observation qu'une élévation trop importante de dopamine dans le NAc pourrait conduire à une perte du sens de l'information motivationnelle (Adam J Culbreth et al., 2018). Cela résulterait en l'apparition des symptômes positifs de la schizophrénie (Howes et al., 2009). Cette transmission dopaminergique anormale va donc entraîner de manière plus générale, une assignation aberrante de la valeur de certains stimuli (Kapur, 2003; Kapur et al., 2005). En effet des études d'imagerie ont permis d'établir des corrélations entre les réponses striatales aberrantes et les symptômes psychotiques (Howes et al., 2009), ainsi qu'une réduction de l'activité du vStr pour un stimulus pertinent (Morris et al., 2012) et une augmentation de celle-ci pour un stimulus aberrant (Gold et al., 2008). La schizophrénie entraînerait alors des perturbations de l'allocation de l'effort résultant en une incapacité à mobiliser un effort pour certains stimuli pertinents (symptômes négatifs) en faveur de stimuli non pertinents (symptômes positifs) (Whitton et al., 2015). Cependant, seul un petit nombre d'études a pu établir une association entre la réduction de la motivation et les symptômes positifs (Barch et al., 2014; Serper et al., 2017) suggérant un mécanisme plus complexe qu'un simple antagonisme de deux processus. Il est également important de noter qu'un certain

nombre d'études mettent en évidence que les altérations dopaminergiques apparaissent avant l'expression de la maladie, notamment durant les phases prodromiques, et les conséquences sur la mise en place du réseau pendant le développement peuvent alors être profondes (Howes et al., 2017). Enfin il existe également des différences régionales concernant les altérations dopaminergiques puisque le modèle majoritaire propose un excès de dopamine (libération et synthèse) dans le Str et une réduction en dehors du Str, en particulier le cortex, l'Hc et le mésencéphale (Abi-Dargham, 2017). Une altération de la disponibilité des RD2, exacerbée dans le Str et diminuée dans le CPF est également décrite chez le patient schizophrène (Howes et al., 2009; Weinstein et al., 2017) même si l'observation corticale nécessite encore d'être répliquée pour confirmer ce résultat. Il est donc proposé que les individus atteints de schizophrénie soient dans l'incapacité de mobiliser un effort en raison d'une transmission dopaminergique inappropriée (Whitton et al., 2015).

1.5.1.2. La dépression majeure

Des études d'imagerie cérébrale et de pharmacologie supportent l'hypothèse d'une altération dopaminergique chez au moins certains dépressifs majeurs (Dunlop and Nemeroff, 2007; Pizzagalli, 2014; Tremblay et al., 2002; Yadid and Friedman, 2008) notamment ceux dont l'anhédonie se traduit par un déficit de motivation et non de plaisir (Treadway and Zald, 2011). Une sous-activation du vStr a été mise en évidence pendant la phase d'anticipation d'une récompense chez le patient dépressif, et ce en forte relation avec l'intensité des symptômes dépressifs, ainsi que chez l'adolescent à risque de développer une dépression, en raison de ces antécédents familiaux (Gotlib et al., 2010; Olinio et al., 2014; Stringaris et al., 2015). Cela constitue même un facteur prédictif du développement à venir des symptômes dépressifs (Morgan et al., 2013). Des études de TEP scan ont démontré l'existence d'une corrélation négative entre l'anhédonie/amotivation et le binding des RD2/3 et du transporteur de la dopamine (DAT) chez les patients dépressifs (Peciña et al., 2017; Sarchiapone et al., 2006). De plus, les activations du NAc, du CCA et du CPF ventro-médian, pendant l'acquisition d'un comportement opérant, sont moins importantes chez les dépressifs majeurs récurrents (Hall et al., 2014). L'hypofonction du vStr pourrait alors être un précurseur majeur dans le développement des troubles motivationnels des patients dépressifs qui, avec l'aggravation de la maladie, pourrait conduire à la dérégulation des

structures corticales impliquées plus tardivement. Cependant, des études utilisant la technique de TEP, mesurant ainsi la disponibilité des récepteurs et transporteurs de la dopamine et les niveaux extracellulaires de dopamine, n'ont mis en évidence aucune altération chez le patient dépressif majeur (Cannon et al., 2009; Hirvonen et al., 2011, 2008; Montgomery et al., 2007). Cette technique étant limitée, tant au niveau de la résolution (spatiale et temporelle), qu'en terme de diversité de traceurs dopaminergiques disponibles, de plus amples examens sont nécessaires pour identifier les caractéristiques et mécanismes de la dérégulation de la transmission dopaminergique dans cette pathologie (Camardese et al., 2014).

1.5.1.3. Les troubles bipolaires

Chez les patients bipolaires, les altérations du système de récompense et de motivation ont d'abord été associées à une augmentation de la transmission glutamatergique mais cela pourrait être une conséquence des dérégulations dopaminergiques observées dans le vStr et le PFC via l'effet modulateur direct de la dopamine sur la transmission glutamatergique (Kable and Glimcher, 2009; Whitton et al., 2015). Les phases maniaques sont associées à une hyperdopaminergie et une prise de risque plus importante (Ashok et al., 2017; Burdick et al., 2014) en accord avec les données d'administration d'agoniste dopaminergique chez le sujet sain conduisant aux mêmes observations (Jacobs and Silverstone, 1986). Cette augmentation de la dopamine dans le vStr, en parallèle avec une déconnexion entre cette structure et le CPF ventro-médian, est observée lors de l'anticipation et la consommation d'une récompense ainsi que lors de l'exposition au stimulus conditionnel associé (Caseras et al., 2013; Mason et al., 2014). Cette déconnexion fonctionnelle résulterait en une perte de contrôle du CPF sur l'activité du vStr (Trost et al., 2014). De plus, une plus grande disponibilité des RD2/3 (Ashok et al., 2017) ou une plus forte expression de ces récepteurs (Gonul et al., 2009) et une plus faible disponibilité de DAT (Anand et al., 2011) ont été décrites. Ces évidences vont toutes dans le sens d'une hyperfonction dopaminergique dans le vStr même si ces résultats sont controversés (Yatham et al., 2002). Comme précédemment cité, cette hyperfonction dopaminergique serait à la base des phases maniaques du patient bipolaire. La phase dépressive serait quant à elle caractérisée entre

autre par une hypofonction dopaminergique, cependant des études pharmacologiques décrivent des améliorations des symptômes dépressifs des patients bipolaires avec à la fois des substances pro- ou anti-dopaminergiques (Ashok et al., 2017) ce qui peut rappeler les mécanismes de mise en place de l'« aberrant salience » observés chez le schizophrène. Il apparaît alors primordial de comprendre les mécanismes de transition entre phases maniaques et dépressives pour traiter ces symptômes de manière spécifique ainsi que de spécifier l'implication de la transmission dopaminergique dans cette pathologie. Néanmoins, certains mécanismes mis en jeu dans le développement de la schizophrénie et/ou la dépression majeure pourraient être impliqués ici de manière similaire.

1.5.1.4. Les maladies de Parkinson et d'Huntington

Une diminution de la motivation a été rapportée, diagnostiquée comme de l'apathie, suite à une lésion ou une dysfonction de la voie mésocotilimbique chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de Huntington (Craufurd et al., 2001; Pedersen et al., 2009). En effet, alors que le principal marqueur de la maladie de Parkinson est une neurodégénérescence des neurones dopaminergiques de la SN, il y a de plus en plus d'évidences d'une neurodégénérescence conjointe, mais néanmoins moindre, dans la VTA (Alberico et al., 2015) mettant en jeu la voie dopaminergique mésolimbique. Il faut tout d'abord noter que, dans les études cliniques comportementales, les patients ont des performances similaires aux sujets contrôles, malgré leurs altérations purement motrices, mais ils abandonnent plus vite la tâche avec l'augmentation de l'effort (Mazzoni et al., 2007), effet atténué par les traitement dopaminergiques (Chong et al., 2015). Ces patients sont également moins à même d'investir un effort quand la récompense est faible (Chong et al., 2015). Il est également observé une sous-réactivité du vStr et une dysfonction du circuit de la récompense due à un effet direct de la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques (Remy et al., 2005). De plus, les symptômes d'apathie apparaissent lors de la réduction des traitements dopaminergique (Castrioto et al., 2014; den Brok et al., 2015) et sont réduits quand ces traitements sont augmentés (Blundo and Gerace, 2015). Des associations entre apathie et dysfonctions du NAc, des réductions des niveaux du DAT ou de son binding dans le

Str et des altérations de la connectivité fonctionnelle fronto-striatale ont également pu être observés (Baggio et al., 2015; Carriere et al., 2014; Santangelo et al., 2015).

1.5.1.5. L'addiction

La dopamine est nécessaire pour augmenter la motivation à obtenir de l'alcool, du tabac ou autres drogues d'abus (Barrett et al., 2008; Venugopalan et al., 2011) au même titre qu'une récompense naturelle. De plus, des études d'imageries TEP montrent une diminution des taux de RD2 de 20% et une réduction de la libération de dopamine chez l'individu dépendant à une drogue d'abus, quel qu'elle soit (Trifilieff and Martinez, 2014). Ces altérations sont d'ailleurs proposées comme étant des bio-marqueurs prédictifs d'un risque accru pour une addiction future d'une part (Casey et al., 2014) et l'apparition de comportements impulsifs – majoritairement orientés vers la drogue - d'autre part (Trifilieff and Martinez, 2014) mettant en évidence les similitudes des processus neurobiologiques mis en jeu entre les comportements impulsifs et l'addiction. L'hypothèse proposée est que la diminution du nombre de RD2 dans le vStr serait responsable de l'apparition de comportements impulsifs, incluant les choix pour une récompense immédiate mais faiblement récompensante au détriment d'autres possibilités dont les coûts (l'effort ou le délai d'obtention) mais également les bénéfices sont plus importants (Trifilieff et al., 2017; Volkow and Baler, 2015). Cette description comportementale semble correspondre à ce qui est observé chez le patient dépendant aux substances d'abus, une augmentation des comportements impulsifs dirigés vers la drogue et une diminution de la motivation à effectuer la plupart des autres tâches journalières. Les altérations de transmission dopaminergique, impliquant notamment le RD2, sont donc centrales pour la mise en place de l'addiction et des perturbations des comportements dirigés vers un but.

1.5.1.6. Autres pathologies

La maladie d'Alzheimer n'est pas considérée comme une maladie dopaminergique, cependant des études d'imagerie mettent en évidence une réduction de la densité de RD2 et en particulier dans le Str (Mitchell et al., 2011). De plus, une corrélation entre l'apathie chez

ces patients et des niveaux anormaux de transporteurs à la dopamine et un hypermétabolisme de l'ATV a été observé (David et al., 2008; Schroeter et al., 2011). Des revues récentes sur l'apathie dans la maladie d'Alzheimer présentent les structures des circuits fronto-striataux potentiellement impliquées, comme le CCA, le CPF, le vStr ou le PV (Le Heron et al., 2017; Stella et al., 2014; Theleritis et al., 2014).

Pour ce qui est des cas de perte de motivation en relation avec les processus inflammatoires (Dantzer et al., 2012, 2008; Miller, 2009), il se trouve que le système dopaminergique agit comme un régulateur majeur des cellules immunitaires cérébrales et périphériques (Ben-Shaanan et al., 2018; Yan et al., 2015) et qu'inversement, la neuroinflammation va conduire à l'inhibition de processus présynaptiques contrôlant les taux dopaminergiques (Capuron et al., 2012; Felger et al., 2013; Yohn et al., 2016). Ces régulations réciproques sont nécessaires pour l'organisme lors d'une infection puisqu'il va alors falloir réorganiser les priorités motivationnelles, c'est-à-dire réduire certains comportements pour en favoriser d'autres dans le but d'augmenter les chances de récupération et de survie ((Vichaya and Dantzer, 2018). Cependant, elles peuvent conduire à des altérations motivationnelles dans des conditions inflammatoires pathologiques ou dans les cas de traitement aux cytokines inflammatoires (cancer, hépatite C) (Vichaya and Dantzer, 2018). De plus, certaines hypothèses proposent un lien entre les déficits motivationnels observés chez certains patients dépressifs et la neuroinflammation chronique mesurée en parallèle (Cooper et al., 2018).

Enfin, l'apathie peut être observée dans des cas de démence, d'accidents vasculaire cérébraux ou de lésions cérébrales, qui ne sont généralement pas caractérisés par des altérations dopaminergiques. Cependant, des études d'imagerie cérébrale ont pu mettre en évidence que ces patients en particulier avaient en commun une dysfonction d'au moins une des structures communes de la voie dopaminergique mésolimbique (Chong, 2018).

1.5.2. Les traitements dopaminergiques

De manière générale, les troubles de la motivation, quel que soit la pathologie associée, sont fortement résistants aux traitements (Salamone et al., 2018). Les thérapies dopaminergiques (L-DOPA, agonistes RD2/RD3) chez l'Homme atteint de la maladie de

Parkinsons sont une preuve directe de l'implication de la dopamine dans les processus motivationnels puisqu'elles conduisent à une augmentation de la capacité à fournir un effort pour une récompense (Chong et al., 2015; Porat et al., 2014) et une amélioration de l'apathie (Czernecki et al., 2008; Oguro et al., 2014; Rektorova et al., 2008; Thobois et al., 2013). Cet effet est également retrouvé chez le sujet sain après injection d'amphétamine (Wardle et al., 2011). Cependant, ces études concernent des sujets sains ou atteints de la maladie de Parkinson dont la principale cause est une dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Pour la schizophrénie, en revanche, les antipsychotiques, qui ont tous une activité d'antagonistes dopaminergiques, sont le plus fréquemment utilisés pour traiter les symptômes de cette pathologie, notamment les symptômes positifs (ou psychotiques) (Ginovart and Kapur, 2012). Pourtant, l'amotivation chez les patients schizophrènes est bien associée à une hypofonction du StrV (Wolf et al., 2014) et le bénéfice des agonistes dopaminergiques pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie a déjà été reconnu (Benkert et al., 1995; Bodkin et al., 2005; Jaskiw and Popli, 2004; Lindenmayer et al., 2013). Le problème ici résulte des origines de la symptomatologie de cette pathologie. La majorité des symptômes provient d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques pour la maladie de Parkinson, donc des patients dont la transmission dopaminergique est globalement réduite. Cela n'est pas le cas pour la schizophrénie dont la symptomatologie en lien avec les perturbations dopaminergiques est beaucoup plus complexe. En effet, la thérapie pharmacologique pro-dopaminergique entraînerait une aggravation des symptômes positifs (Lieberman et al., 1987), en accord avec la théorie des symptômes positifs induits par l'hyperdopaminergie striatale observée chez le patient. A l'inverse, les antipsychotiques classiques, réduisant la transmission dopaminergique, vont alors améliorer les symptômes positifs en diminuant ces associations aberrantes liées à une augmentation de la dopamine intra-striatale, mais ne vont pas restaurer les déficits motivationnels pour une récompense pertinente, voire les aggraver du fait de la réduction généralisée de la transmission dopaminergique (déficits intra et extra-striataux) (Milev et al., 2005). De plus, l'observation conjointe de comportements aberrants est d'une augmentation de la transmission dopaminergique a été observé dans d'autres conditions pathologiques telles que l'addiction, les épisodes maniaques des troubles bipolaires ou encore lors des thérapies dopaminergiques de la maladie de Parkinson (Verharen et al., 2018). On constate également l'apparition de comportements impulsifs chez l'individu sain suite à certains traitements pro-

dopaminergiques (Leyton, 2007; Voon et al., 2009) comme des agonistes des RD2/D3 (Napier and Persons, 2018).

Ces données nous amènent à aborder les stratégies récemment utilisées pour permettre de restaurer un « optimum » de transmission dopaminergique. En effet, certains médicaments sont étudiés, développés et même parfois prescrits pour leur capacité à « stabiliser » l'état dopaminergique cérébral des patients schizophrènes. C'est le cas de l'Aripiprazole, un agoniste dopaminergique partiel, qui semble être efficace pour améliorer à la fois les symptômes positifs et négatifs (Kane et al., 2000; Kasper et al., 2003; McEvoy et al., 2007; Park et al., 2011; Petrie et al., 1997; Potkin et al., 2003) supposément en contrebalançant les excès comme les déficits dopaminergiques en intra et extra-striatal. Concernant les troubles bipolaires, l'Aripiprazole est aussi efficace en cotraitement afin d'améliorer les compulsions des phases maniaques (Sahraian et al., 2018) et les troubles motivationnels et l'anticipation du plaisir des phases dépressives (Liemburg et al., 2011; Mazza et al., 2009). De plus, certains autres antipsychotiques ciblant la transmission dopaminergique se sont montrés efficaces pour traiter les phases maniaques ou dépressives (Goikolea et al., 2013; Nivoli et al., 2013, 2011; Vieta and Valentí, 2013). Chez le patient atteint de dépression majeure, la sérotonine est le neurotransmetteur principalement ciblé pour son traitement puisque ce sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui sont majoritairement prescrits. Ils sont efficaces pour traiter les troubles de l'humeur et la rumination mais ont un effet limité sur les troubles de la motivation (Berman et al., 2007; Cooper et al., 2014; Marcus et al., 2008; Stewart et al., 2014). Certains agents dopaminergiques, comme l'Aripiprazole, sont efficaces à ce niveau et sont aujourd'hui utilisés en co-traitement (Berman et al., 2007; Marcus et al., 2008; Stewart et al., 2014, p. 201; Weiller et al., 2017). La mise en évidence de l'efficacité de substances identiques pour traiter les troubles motivationnels de ces pathologies psychiatriques différentes (sans lésion ou neurodégénération directes des noyaux dopaminergiques ou structures associées) renforce l'hypothèse d'une potentielle similarité entre schizophrénie, dépression majeure et troubles bipolaires, en particulier concernant les altérations dopaminergiques et motivationnelles.

L'ensemble de ces données confirment l'implication du système dopaminergique mésolimbique dans les processus motivationnels mais nous amènent également à poser une

question importante. Pourquoi différentes pathologies, qui conduisent à différents troubles cérébraux, possèdent-elles des manifestations phénotypiques similaires comme une réduction de la motivation face à l'effort? Aujourd'hui, il n'est pas connu si les troubles motivationnels, retrouvés dans toutes ces pathologies psychiatriques et neurologiques, résultent de la même manifestation phénotypique, impliquant les mêmes altérations cérébrales ou si ces troubles sont induits par des causes différentes pour chacune d'entre elles. De plus, certaines de ces pathologies sont connues pour être causées directement par des lésions cérébrales ou des neurodégénérescences, qui comme nous l'avons vu touchent au système mésolimbique directement (la maladie de Parkinson, certains cas de lésions traumatiques ou AVC...). Cependant, dans d'autres cas, aucune altération de cet ordre n'a pu être observé (Schizophrénie, dépression majeure, troubles bipolaires, addiction...) bien qu'une dérégulation de la transmission dopaminergique semble être centrale dans la mise en place de ces pathologies.

Il existe quelques éléments de réponse. En plus de l'altération de la transmission dopaminergique observée conjointement dans la Schizophrénie, les troubles bipolaires ou la dépression majeure (Whitton et al., 2015), une méta-analyse de 33 études sur la dépression et 24 sur la schizophrénie conclue que les activités induites par l'anticipation d'une récompense sont significativement réduites dans le Str et le CCA pour les deux pathologies (Zhang et al., 2016), résultat qui montre un lien plus direct d'une altération structurelle commune conduisant à des phénotypes similaires. De plus il est proposé que certains symptômes propres à la dépression, sont également observés chez le patient schizophrène (Harvey et al., 2016) ou bipolaire (Hershenberg et al., 2016) suggérant un mécanisme commun entraînant ces troubles de la motivation. Ceci, couplé au fait que les traitements des troubles de la motivation sont largement insuffisants et inefficaces (Calabrese et al., 2014), conduit bon nombre de chercheurs à identifier des marqueurs neuronaux transdiagnostiques des dysfonctions du système de récompense et de motivation observées dans les pathologies citées (Hershenberg et al., 2016; Whitton et al., 2015).

Cela laisse apercevoir un potentiel endophénotype commun à ces pathologies psychiatriques et développementales, en particulier la schizophrénie, la dépression majeure et les troubles bipolaires. Alors si d'autres facteurs, moins évidents qu'une lésion directe des voies dopaminergiques, peuvent entrer en jeu dans les dysfonctions conduisant aux troubles motivationnels, quels sont-ils? Et surtout, peuvent-ils être communs aux différentes

pathologies susmentionnées ? Dans le futur, des études d'imageries couplées au comportement, et ce, au cours de différentes phases de ces pathologies (à risque, premiers épisodes...) et de différents états cliniques (épisodes dépressifs, rémission...), vont permettre de répondre en partie à ces questions. Cela permettra d'identifier de potentiels facteurs prédictifs et/ou facteurs de risque de ces pathologies, d'en comprendre les mécanismes de mise en place ou d'aggravation et d'en préciser les points communs et distinctions, tant au niveau symptomatiques que neurologiques. De plus, il apparaît aujourd'hui que l'étude et le traitement de symptômes unitaires d'une pathologie pourrait représenter une stratégie efficace pour traiter ces pathologies (Insel, 2010). Cela vient s'opposer à la stratégie visant à associer un traitement à une pathologie dans son ensemble étant donné que les délimitations entre différentes pathologies sont artificielles, basée sur l'observation clinique des symptômes. Et cela semble d'autant plus vrai lorsque de tels endophenotypes communs semblent être identifiés.

2. La déficience en AGPI comme facteur de risque transdiagnostique

Comme l'écrit D. Piommelli: *"Neuroscientists have a problem with fat. They know that the greasy substance makes up more than half of the human brain in dry weight, yet they don't seem to pay much attention to it"* (Piomelli et al., 2007). Pourtant, les cliniciens ont pu observer que certaines pathologies neurologiques, et en particulier les pathologies psychiatriques précédemment citées (la schizophrénie, les troubles bipolaires et la dépression majeure) étaient associées à une réduction des taux en acides gras polyinsaturés cérébraux (AGPI), en particulier les AGPI de la famille n-3, et ce de façon reproductible (Messamore and McNamara, 2016). Cette observation transdiagnostique est à l'origine d'hypothèses proposant que ces modifications des taux d'AGPI pourraient être impliquées dans l'étiologie de ces pathologies. Ceci est en accord avec l'augmentation du nombre d'études démontrant leur rôle important pour les fonctions et le développement cérébral. En effet, les fonctions multiples des acides gras polyinsaturés en font des acteurs de nombreux mécanismes cellulaires. Les moduler va en particulier agir sur la composition en acide gras de la membrane cellulaire. Ces modifications peuvent en retour différenciellement réguler les propriétés membranaires, les interactions lipide-protéine et protéine-protéine, les fonctions de

transport membranaire, la signalisation intracellulaire, la formation des radeaux lipidiques, la régulation de l'expression de gènes ou encore la production de médiateurs lipidiques ou peptidiques (Calder, 2012; Feller et al., 2002).

2.1. AGPI et fonctions cérébrales

2.1.1. Généralités

2.1.1.1. Structure, nomenclatures, classification

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe possédant tous un groupement méthyl, une chaîne hydrocarbonée plus ou moins longue et une fonction carboxylique. Ils sont qualifiés de chaîne courte (2 à 6 atomes de carbone), chaîne moyenne (8 à 12 atomes de carbone), chaîne longue (14 à 18 atomes de carbone) et très longue (20 à 26 atomes de carbone). Ils sont dits saturés en l'absence de double liaison entre atomes de carbone, ou insaturés en présence d'une ou plusieurs de ces doubles liaisons. Ils vont donc se distinguer par la longueur de leur chaîne carbonée ainsi que le nombre, la position et la structure spatiale (*cis* ou *trans*) des doubles liaisons. Leur nomenclature prend donc en compte ces paramètres comme suit : $x:y\ n-z$, où x correspond au nombre de carbone, y au nombre d'insaturations et z à la position de la première double liaison par rapport au groupement méthyl (e.g. **Figure 12**).

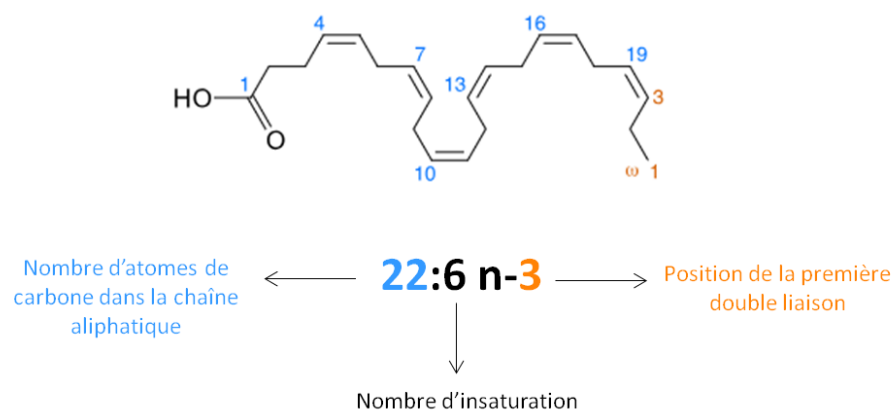


Figure 12 Nomenclature des acides gras : exemple de l'acide docosahexaénoïque

Les AG peuvent ainsi être saturés ($x=0$, AGS), monoinsaturés ($x=1$, AGMI) ou polyinsaturés ($x>1$, AGPI). Chaque double liaison est distante de la prochaine de 3 atomes de carbone. Il

existe donc des AG n-9 et n-7 (AGMI) ou n-6 et n-3 (AGPI). Parmi les principaux AGPI on trouve l'acide linoléique (LA), l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosapentaénoïque (DPA) pour la famille des AGPI n-6 et l'acide α -linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) pour la famille des AGPI n-3 (**Figure 13**).

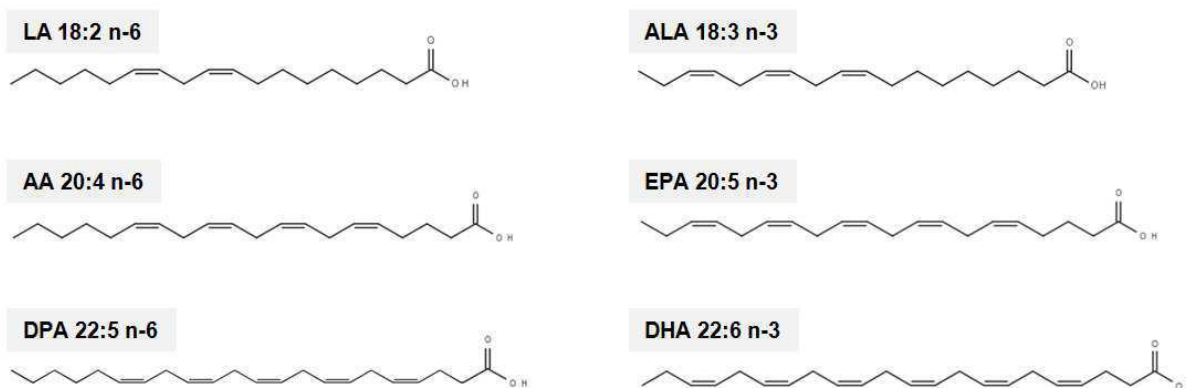


Figure 13 Structure moléculaire des principaux AGPI n-6 (à gauche) et n-3 (à droite)

2.1.1.2. Synthèse

Les mammifères sont capables de synthétiser eux-mêmes plusieurs AG à partir de l'acide palmitique, premier produit issu de la lipogénèse. Cependant, contrairement aux végétaux et certains invertébrés, les mammifères ne possèdent pas les enzymes (les désaturases n-3 et n-6, appartenant à la famille des FADS ou fatty acid desaturase) permettant l'insertion d'une double liaison aux positions n-3 et n-6 spécifiquement. C'est pourquoi les AGPI LA et ALA sont dits indispensables, ils ne sont pas synthétisables par l'organisme mais une fois ingérés, ils peuvent être convertis en AGPI à chaîne plus longue par une série d'élongations et de désaturations successives dont ils sont les précurseurs (**Figure 14**) (Rustan and Dreven, 2005). De plus, les AGPI n-3 et n-6 ne peuvent pas être inter-convertis, à l'exception des espèces possédant la désaturase n-3 permettant ainsi la conversion des AGPI n-6 en n-3. Chez les mammifères, ces voies métaboliques sont donc en compétition puisque les mêmes enzymes sont mises en jeu pour élonguer/désaturer les AGPI n-3 et n-6. Les désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 5$ ainsi que les élongases 2 et 5 sont majoritairement exprimées dans le foie en comparaison aux autres organes, y compris le cerveau, ce qui en fait le principal organe de synthèse des AGPI (Cho et al., 1999; Rapoport et al., 2007; Wang et al., 2005).

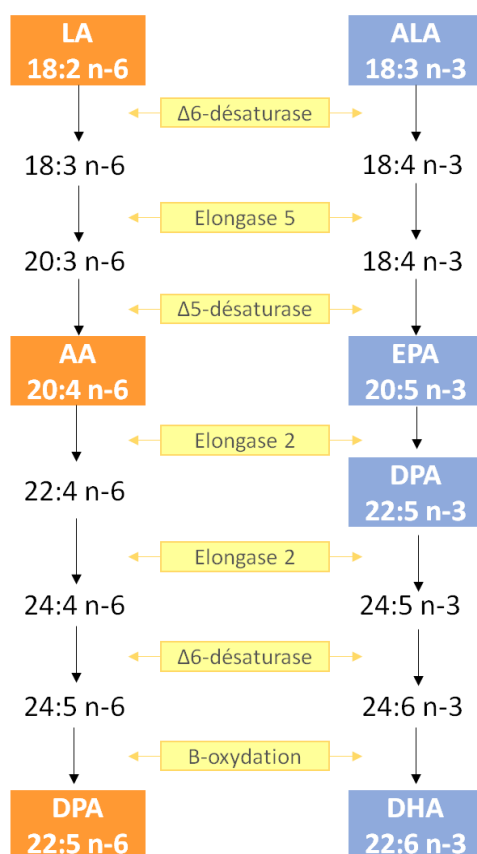


Figure 14 Voies de synthèse des AGPI n-6 (à gauche) et n-3 (à droite) et enzymes impliquées

2.1.1.3. Sources alimentaires

Les précurseurs des AGPI proviennent exclusivement de sources végétales. L'ALA est le précurseur de la famille des AGPI n-3. On le trouve en grande partie dans les graines et huiles de colza, noix et lin. Certains poissons, de par leur alimentation riche en algues et phytoplanctons seront quant à eux une bonne source d'EPA et DHA. Le précurseur de la famille n-6 est le LA, que l'on trouvera dans les graines et huiles de tournesol et de soja. La consommation de viande et produits animaux (œufs, viande) va généralement permettre un apport en AGPI n-6 à chaîne plus longue comme l'AA. Du fait de la compétition existante entre ces deux voies métaboliques, il existe une recommandation alimentaire pour favoriser les taux optimaux des lipides de ces deux familles. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) mis à jour en 2010 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), préconisent un apport calorifique journalier en lipide de 35 à 45% chez l'adulte (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, 2011).

Concernant l'aspect qualitatif de l'ingestion de ces acides gras, il est conseillé de consommer 1 AGPI n-3 pour 4 AGPI n-6, recommandation qui correspond au besoin physiologique optimal, visant à prévenir certaines pathologies et en particulier des pathologies périphériques (e.g. métaboliques, cardio-vasculaires...). Les recommandations pour le fonctionnement cérébral optimal ne sont, quant à elle, pas encore déterminées. Aujourd'hui, et ce de manière globale, les apports sont largement déséquilibrés en faveur des AGPI n-6 (Bazinet and Layé, 2014; Cordain et al., 2005). En France nous consommons en moyenne 10 AGPI n-6 pour 1 AGPI n-3, révélant un ratio n-6/n-3 déséquilibré (Tressou et al., 2016). Ce déséquilibre provient majoritairement d'un déficit des apports en AGPI n-3 spécifiquement puisque les apports en AGPI n-6 sont conformes aux recommandations (Guesnet et al., 2018; Tressou et al., 2016).

2.1.2. Les AGPI dans le cerveau

2.1.2.1. Mécanismes de transport

Le système nerveux central (SNC) est un organe très riche en AGPI et, à l'inverse des AGS et AGMI qu'il est capable de synthétiser, leur origine est intégralement plasmatique (Bazinet and Layé, 2014). Ils sont donc transportés dans la circulation générale depuis le foie vers le cerveau par les lipoprotéines, LDL (low density lipoprotein) et VLDL (very low density lipoprotein) ou complexés à l'albumine. Le transport peut aussi bien s'effectuer sous forme estérifiée (triacylglycérides, phospholipides ou esters de cholestéryle) que libre (Liu et al., 2015). Les lipoprotéines transportant les AGPI sont hydrolysées au niveau des cellules endothéliales par la lipoprotéine lipase et les AG non estérifiés pourront alors être transférés dans la membrane (Brecher and Kuan, 1979; Purdon et al., 1997). Au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), barrière physiologique protectrice entre les vaisseaux sanguins et lymphatiques et l'environnement extracellulaire cérébrale, le transport des acides gras vers le cerveau peut s'effectuer de deux manières : par transport passif ou actif.

La diffusion passive repose sur le fait que les AG à chaîne courte et moyenne possèdent un fort coefficient de perméabilité leur permettant d'intégrer ou de traverser la bicouche lipidique. Les acides gras plus longs voient leur solubilité diminuer. C'est par utilisation d'un modèle artificiel de BHE que ce transport a pu être mis en évidence : après

intégration dans la partie externe de la bicouche de phospholipide, les AG vont pouvoir diffuser latéralement dans ce feuillet ou se transloquer dans le feuillet interne par le mécanisme de « flip-flop » (Kornberg and McConnell, 1971; Zhang et al., 2017).

Le transport actif des lipides est pris en charge par différents types protéiques qui voient leur expression varier selon la région cérébrale et la période développementale. Parmi ces protéines, les majoritaires sont les FATP (Fatty Acid Transport Protein), les FABP (Fatty Acid Binding Protein), la FAT/CD36 (« Fatty Acid Translocase CD36) et le transporteur MFSD2A (« major facilitator superfamily domain-containing protein D2A) (Figure 15).

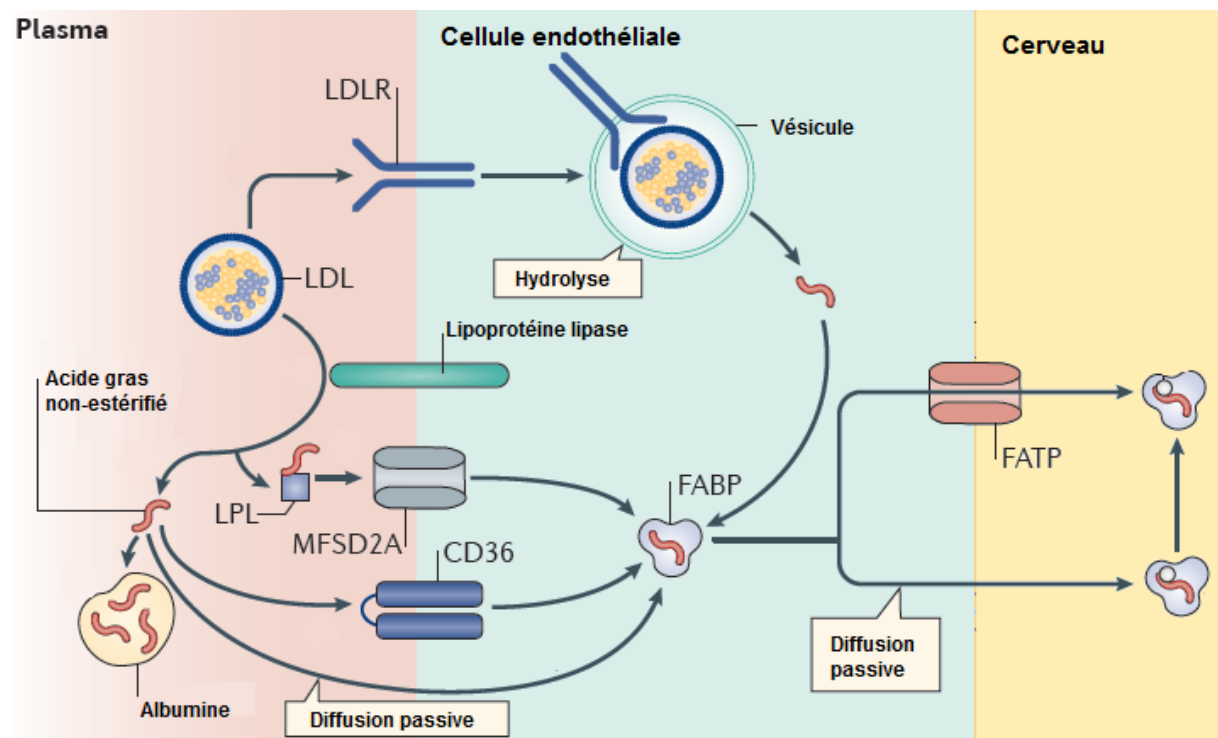


Figure 15 Mécanismes de transport des AGPI dans le cerveau (adaptée de Bazinet et Layé, 2014)

Les FATP possèdent une activité acyl-CoA synthétase facilitant le passage des AG à chaîne longue dans les cellules cérébrales et permettant leur utilisation dans les différentes voies métaboliques (élongation, désaturation, production de métabolites...) (DiRusso et al., 2005; Jia et al., 2007; Mashek et al., 2007). Les membres de la famille des FATP, en particulier la FATP1 dans le SNC, sont importants pour l'absorption du DHA (Ochiai et al., 2017).

La protéine FABP facilite la dissociation des AG et de l'albumine et permet l'accumulation de ces derniers dans la bicouche lipidique des cellules de la BHE en attendant leur absorption par flip-flop (Zhang et al., 2017). Plus précisément, elle prévient l'oxydation des AGPI, régule leur transport cellulaire et leur métabolisme et permet leur stockage pour

enclencher ultérieurement leur diffusion dans la membrane plasmique (Zhang et al., 2017). La FABP-5 régule les taux de DHA cérébraux en particulier (Pan et al., 2016) alors que la FABP-3 a une affinité préférentielle pour les AGPI n-6.

La FAT/CD36 n'est pas un transporteur d'AG à proprement parler mais elle contribue à leur absorption en libérant des protéines de transports mais aussi en facilitant l'estérification des AG au sein des cellules (Jay and Hamilton, 2016; S. Xu et al., 2013).

Le transporteur MFSD2A, qui est exclusivement exprimé par les cellules endothéliales, permet l'absorption cérébrale de lyso-phosphatidylcholine contenant du DHA (Lagarde et al., 2001; Nguyen et al., 2014; Sugasini et al., 2017). Il serait donc le transporteur majeur du DHA puisque de nombreuses études montrent que cette forme, bien que minoritaire en comparaison aux formes estérifiées du DHA dans les lipoprotéines, fournirait la majorité du DHA cérébral (Lagarde et al., 2001; Nguyen et al., 2014; Rapoport et al., 2001; Sugasini et al., 2017).

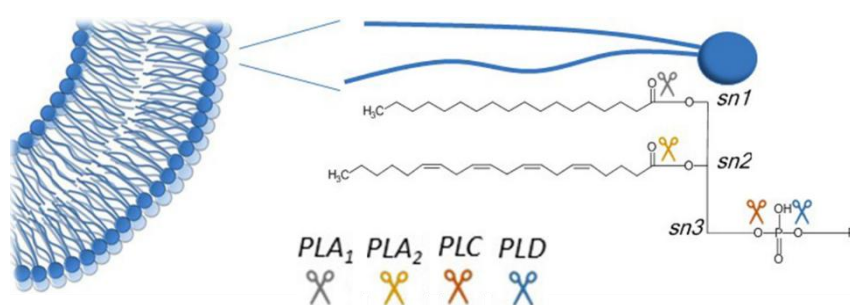


Figure 16 Différentes voies métaboliques des AG incorporés dans les phospholipides (PL) membranaires impliquant les phospholipases. Les PL ont communément un AGS en position sn1 et un AGPI en position sn2. Les quatre phospholipases possèdent différents sites d'action spécifiques conduisant à l'hydrolyse des AG membranaires (adaptée de Elinder et Liin, 2017).

Une fois dans les membranes cellulaires cérébrales, les AGPI estérifiés peuvent être libérés des membranes par la phospholipase A2 (PLA2) qui hydrolyse les acides gras estérifiés en position sn-2 des phospholipides (**Figure 16**). Il existe plusieurs isoformes de PLA2 qui vont permettre, de manière préférentielle mais non spécifique, l'hydrolyse des AGPI n-3 et n-6 (Farooqui and Horrocks, 2006) permettant ainsi une réorganisation membranaire et un transport, une métabolisation ou une dégradation de l'AG décroché. Par exemple, 85% de l'AA plasmatique est retrouvé au niveau des phospholipides du SNC (Washizaki et al., 1994).

Environ 97% de cet AA va aussitôt être réincorporé à la membrane. Une faible quantité sera toutefois β -oxydée ou entraînera la génération de seconds messagers lipidiques. La même chose est observée pour le DHA libéré, dont environ 90%, va être re-estérifié en position sn-2, et le reste transformé en 2nd messenger ou β -oxydé (Chen et al., 2008; Green et al., 2008). Les taux d'EPA centraux sont 250 à 300 fois inférieurs aux taux de DHA. Ces taux sont le résultat d'une β -oxydation rapide lors de son entrée dans le cerveau (Chen et al., 2009) révélant un renouvellement particulièrement efficace.

2.1.2.2. Composition du cerveau

Le cerveau, deuxième organe le plus riche en lipides après le tissu adipeux, est constitué de plus de 50% de lipides et parmi eux, 50% sont des phospholipides (PL) dans lesquels s'incorporent la grande majorité des AGPI (Sastry, 1985). Ces AGPI sont principalement incorporés dans les phosphatidylcholines (PC ; ~40% des PL), les phosphatidyléthanolamines (PE ; ~40%), les phosphatidylsérines (PS ; ~10%), les phosphatidylinositols (PI ; ~3%), les phosphatidylglycérols (PG) ou encore la sphingomyéline (SM) (Sastry, 1985).

Le DHA est majoritairement incorporé aux PE et PS tandis que l'AA est présent surtout dans les PC et les PI (Bascoul-Colombo et al., 2016; Bazinet and Layé, 2014; Garcia et al., 1998). Chez l'Homme, une étude montre que le CPF d'un adulte, analysé en *post-mortem*, est composé de ~40% d'AGS, de ~30% d'AGMI et de ~30% d'AGPI par rapport aux AG totaux (McNamara and Carlson, 2006). Les principaux AGPI sont l'AA (~9%) et le DHA (~14%) tandis que le LA, le DPA n-6, l'ALA, et l'EPA représentent chacun moins de 1% des AG totaux de cette structure (McNamara and Carlson, 2006). Il est particulièrement intéressant de constater que ces données sont très similaires à ce que l'on trouve chez le rongeur, démontrant une importante conservation de ces paramètres au cours de l'évolution. En effet, on trouve dans le CPF du rongeur adulte ~40% d'AGS, ~25% d'AGMI et ~25% d'AGPI (Joffre et al., 2016; Xiao et al., 2005). Les AGPI majoritaires sont l'AA (~10%) et le DHA (~12%) et, ici aussi, les autres AGPI ne sont présents qu'à des concentrations <1% (Carrié et al., 2000a; Joffre et al., 2016; Little et al., 2007).

L'ALA et le LA, de par leur faible concentration dans le cerveau, ne contribuent pas significativement au stock important de DHA et d'AA (DeMar et al., 2005; Rapoport et al., 2007). Ainsi, ces AGPI majoritaires proviennent quasi-exclusivement de la circulation sanguine (Rapoport et al., 2001). ~5% de l'AA et du DHA se renouvellent chaque jour dans le cerveau. Chez le rongeur, les demi-vies de l'AA et du DHA sont de 42 jours et 33 jours respectivement (Chen et al., 2011; DeMar et al., 2005; Green et al., 2010). Leur taux de renouvellement est beaucoup plus faible chez l'Homme, leur demi-vie étant estimée à 147 jours pour l'AA et 773 jours pour le DHA (Bazinet and Layé, 2014).

2.1.2.3. Spécificités régionales et structurelles

Il existe une hétérogénéité notable dans la distribution des AGPI dans le cerveau notamment d'une région à l'autre mais également d'un type cellulaire à l'autre (Carrié et al., 2000a; Delion et al., 1994; Joffre et al., 2016; McNamara et al., 2009a). En effet, une étude montre que l'on retrouve différents taux d'AGPI chez des souris C57BL6/J adultes nourries au régime standard (A04), parmi une liste non exhaustive de structures cérébrales. Par exemple, les plus hauts niveaux d'AA se trouvent dans l'Hc (10,2%), suivi du CPF (9,7%), de l'hypothalamus (8,5%), du cervelet (6,5%) et du tronc cérébral (5,5%). Pour ce qui est du DHA, les plus fortes concentrations se trouvent dans le CPF (14,3%) et dans l'Hc (13,7%), suivi du cervelet (12,2%), de l'hypothalamus (10,1%) et du tronc cérébral (8,2%) (Joffre et al., 2016). Le ratio des AGPI n-6 sur AGPI n-3, qui reflète l'équilibre entre les deux familles d'AGPI, varie de 1,2 dans l'hypothalamus à 0,7 dans le cervelet.

Les mécanismes d'entrée des AGPI diffèrent en fonction de la structure cérébrale. De plus ces structures sont constituées de différents types cellulaires dans des proportions variables au sein desquelles les taux d'AGPI membranaires peuvent varier. Ces différents paramètres peuvent contribuer à expliquer ces variations inter-structures. Notamment, ces différences ont été attribuées à des processus évolutifs, puisque les AGPI s'accumulent préférentiellement dans les structures associées aux fonctions supérieures (e.g. processus cognitifs) (Broadhurst et al., 2002; Crawford et al., 1999; Layé et al., 2018). Cette hypothèse est d'ailleurs renforcée par l'observation préalable des similitudes Homme-rongeur notée plus tôt et révélant l'importance de la préservation de ces taux au cours de l'évolution.

2.1.3. Mécanismes d'action des AGPI

Le but premier des AGPI est commun : apporter un degré suffisamment important d'insaturation dans les membranes. Cependant, tandis que d'un point de vue structurel les différences entre AGPI n-3 et n-6 semblent minimales, leurs propriétés biophysiques sont différentes, ce qui pourrait expliquer pourquoi leurs fonctions physiologiques sont différentes et parfois même opposées. La balance n-3/n-6 se révèle alors importante pour certains mécanismes physiologiques et pathophysiologiques (Liu et al., 2015).

2.1.3.1. Rôle structural des AGPI : impact sur la neurotransmission

La membrane plasmique est une membrane biologique semi-perméable qui démarque les milieux intra et extracellulaires, constituant ainsi une interface entre la cellule et son environnement. Les AG, sous forme de PL, sphingolipides et cholestérol, vont constituer les briques de la bicouche lipidique qui constitue cette membrane du fait de leurs propriétés d'agrégation : les queues hydrophobes vont s'associer entre elles et les têtes polaires vont interagir avec les milieux intra et extra-membranaires (Sonnino and Prinetti, 2013). Pour la plupart des membranes, les PL sont les composants majoritaires, bien souvent constitués d'AGS, AGMI et AGPI. Quelques compartiments spécifiques, comme la membrane synaptique ou les vésicules synaptiques (Pinot et al., 2014) sont particulièrement enrichis en PL contenant des AGPI (jusqu'à 80%) (Lauwers et al., 2016) ce qui témoigne d'une fonction particulière de ces AGPI incorporés à la membrane. En effet, leur haut niveau d'insaturation, pour les plus longues chaînes en particulier, leur confère des propriétés physicochimiques spécifiques : les AGPI vont augmenter la fluidité membranaire, modulant ainsi sa courbure, sa microviscosité et sa structure, et ce du fait de leur capacité à adopter un grand nombre de conformations différentes (Lauwers et al., 2016; Pinot et al., 2014) (**Figure 17**). Cette propriété va avoir différentes conséquences sur les fonctions membranaires et neuronales.

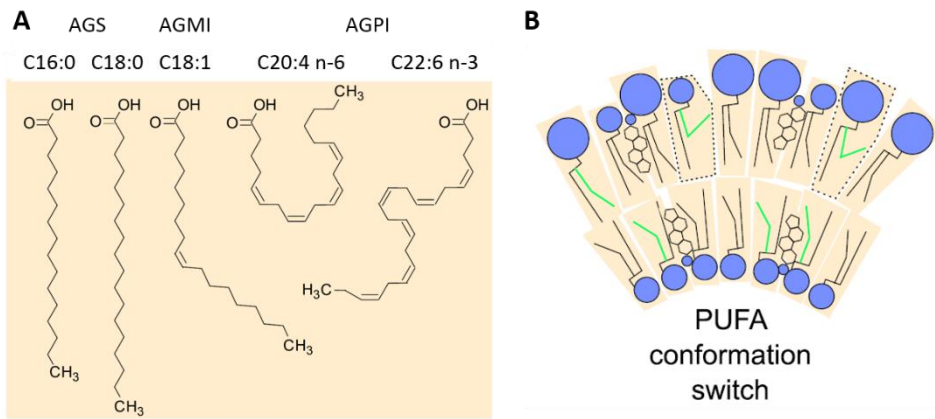


Figure 17 Effet des insaturations sur la flexibilité membranaire (A) Exemple d'AG dont la longueur de la chaîne et le degré d'insaturation varient, ce qui définit la hauteur, la forme et la flexibilité d'un AG. (B) La membrane est sensible à la composition en AG des phospholipides membranaires qui vont réguler la courbure, la fluidité et l'épaisseur de celle-ci. Les AGPI (en vert) peuvent adopter plusieurs conformations différentes pour favoriser ces processus (adaptée de Lauwers et al., 2016).

Au niveau présynaptique, le rôle des AGPI sur la fluidité membranaire a particulièrement intéressé les chercheurs. En effet, de nombreux travaux ont cherché à établir le lien entre les lipides membranaires et les mécanismes de neurotransmission présynaptiques tels que l'exocytose et l'endocytose, fortement dépendant de la fluidité membranaire (Lauwers et al., 2016). Des données montrent que les AGPI, en fluidifiant la membrane, réduisent le coût énergétique des mécanismes de courbure et fission de celle-ci lors de la formation vésiculaire, en particulier dans les terminaisons nerveuses où ils sont le plus abondant (Pinot et al., 2014). De plus, ils vont faciliter l'assemblage du complexe SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), indispensable aux mécanismes d'endocytose et d'exocytose vésiculaires, et maintenir son intégrité (Bazinet and Layé, 2014; Pinot et al., 2014), en particulier le DHA et l'AA (Darios and Davletov, 2006). Cette interaction protéines-lipides est qualifiée de machinerie protéolipidique (Lauwers et al., 2016). Une autre étude suggère que les AGPI ont un rôle membranaire important pour la fonctionnalité de la transmission neuronale. Dans cette étude, la déplétion en AGPI à chaîne longue du *C.elegans* conduit à une dysfonction de la neurotransmission, les animaux voient leur nombre de vésicules synaptiques sévèrement réduites, causé par une incapacité d'endocytose et/ou de formation des précurseurs de ces vésicules (Marza and Lesa, 2006).

Les lipides sont également de potentiels régulateurs clefs de la structure et de l'activité des récepteurs membranaires, notamment via les modifications des propriétés

physico-chimiques membranaires (e.g. épaisseur, courbure, tension...) ou même l'interaction directe des lipides avec certaines protéines. Cependant, la compréhension des effets des PL de manière générale, et des AGPI en particulier, sur la fonctionnalité des protéines est aujourd'hui largement lacunaire. Quelques données permettent cependant d'en appréhender les mécanismes. Dans les disques photorécepteurs de la rétine, il a été démontré que les PL jouaient un rôle majeur dans les processus de modification de conformation de la Rhodopsine, le RCPG responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière (Pinot et al., 2014). C'est d'ailleurs en étudiant ce récepteur que le rôle des AGPI sur les fonctions des récepteurs membranaires a été découvert. En effet, ce sont les propriétés hautement flexibles du DHA, ainsi que l'existence d'un site de liaison spécifique au DHA, permettant des changements de conformation de la Rhodopsine dans la membrane, qui vont faciliter la photo-transduction, révélant ainsi une coopération directe entre protéines et lipides (Grossfield et al., 2006; Lauwers et al., 2016; Sánchez-Martín et al., 2013) (**Figure18**). De plus, un autre mécanisme possible est que le DHA faciliterait le recrutement de la protéine G induit par la lumière (Jastrzebska et al., 2011; Mitchell et al., 2003; Niu et al., 2004) modulant ainsi les fonctions visuelles comme cela a été montré chez l'animal (SanGiovanni and Chew, 2005). Enfin, il a été montré que les PL, en fonction de leur type, pouvaient agir comme modulateurs allostériques des récepteurs adrénergique β_2 , notamment en modulant différenciellement l'affinité de ligands (agonistes ou antagonistes) pour ce récepteur (Dawaliby et al., 2015).

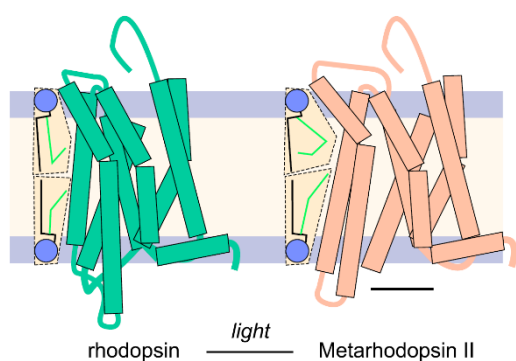


Figure 18 L'environnement lipidique membranaire affecte l'activité des protéines transmembranaires. L'exemple de la rhodopsine est présenté ici, pour laquelle la flexibilité membranaire induite par les AGPI, et le DHA en particulier, favorise son changement conformationnel facilitant ainsi la phototransduction (adaptée de Lauwers et al., 2016).

Pour ce qui est des récepteurs canaux, il semble que l'insaturation des lipides peut également jouer un rôle important. En effet, des études de modélisation proposent que les AGPI, et pas les AGS ou AGMI, semblent posséder des sites potentiels d'interaction avec des récepteurs canaux. Cela conduirait à l'obstruction direct du canal, à modifier la probabilité

d'ouverture du canal ou encore à modifier la période d'inactivation de ce canal (Elinder and Liin, 2017). Chez le vers *C.elegans*, il a été plus directement montré que les AGPI n-3 étaient nécessaires pour l'activité du canal TRPV4. Cette étude montre également que ces AGPI n-3 augmentent l'activation de ce canal présent sur les cellules endothéliales humaines, démontrant leur rôle régulateur (Caires et al., 2017). Enfin, la déformation mécanique de la membrane a été montrée comme pouvant directement activer le récepteur canal NMDA au glutamate et d'autres données proposent l'existence d'un site de liaison spécifique aux AGPI sur ce récepteur (Piomelli et al., 2007).

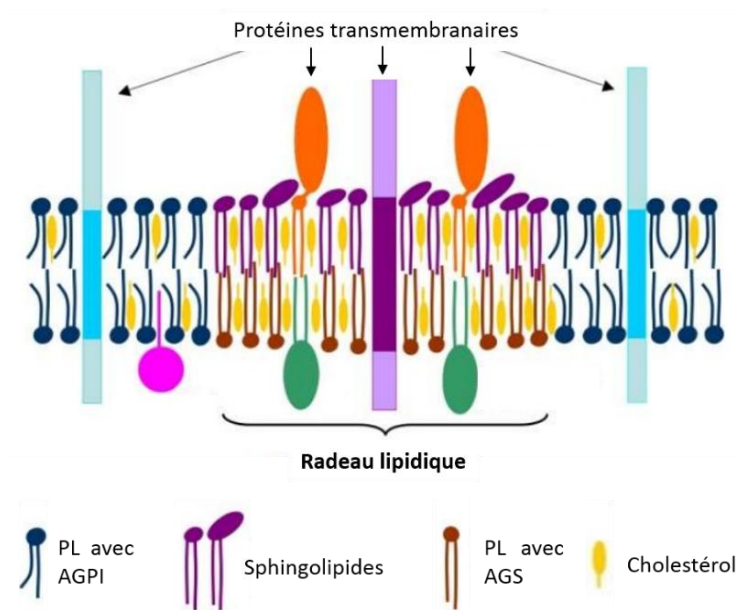


Figure 19 Représentation schématique d'un radeau lipidique

Le dernier rôle structural des AGPI que nous aborderons est plus indirect et concerne l'implication des AGPI dans l'intégrité des radeaux lipidiques membranaires. L'élaboration de l'hypothèse des radeaux lipidiques provient des travaux de Simons et van Meer (Simons and Ikonen, 1997; Simons and van Meer, 1988; van Meer and Simons, 1988) (**Figure 19**). Ils consistent en des compartiments, ou microenvironnements lipidiques des membranes cellulaires riches en cholestérol et sphingolipides (composés d'AGS essentiellement) de l'ordre du nanomètre (Shaikh, 2012). Le cholestérol, autre constituant majeur des membranes plasmiques, est connu pour rigidifier la bicouche lipidique, à l'inverse des AGPI qui la fluidifient (Yehuda, 2003). Beaucoup de protéines impliquées dans la transduction du signal, incluant les RCPG, sont en majeure partie présentes au sein de ces radeaux, qui sont qualifiés de plateformes de signalisation dynamiques (Villar et al., 2016). Elles vont jouer sur la fonctionnalité des protéines, favoriser les interactions entre protéines mais également

entrer en jeu dans la mobilité protéique à la membrane (Piomelli et al., 2007; Villar et al., 2016). Les AGPI vont pouvoir réguler ces radeaux lipidiques. Le DHA favoriserait la stabilité de ces radeaux puisqu'il est particulièrement présent en dehors de ces derniers, du fait de leur faible affinité pour le cholestérol, créant ainsi une délimitation entre les radeaux et les domaines extra-radeau, et reflétant l'importante hétérogénéité de la membrane (Levental et al., 2016; Piomelli et al., 2007). Cet environnement plus fluide entourant le radeau permet entre autre une plus grande mobilité de celui-ci (Villar et al., 2016). Le DHA pourrait également réorganiser ces radeaux et perturber leur formation, de par sa capacité à changer de conformation (Shaikh, 2012) et même conduire à la dissociation d'une protéine et de son radeau (Ravacci et al., 2013). Il faut tout de même noter que l'existence de ces radeaux n'a été démontrée que de façon indirecte ce qui en fait aujourd'hui un sujet toujours controversé.

Ainsi, le nombre d'insaturation, la distribution des AGPI dans la membrane ou le type de phospholipide sur lequel ils sont incorporés sont autant d'éléments qui vont modifier la structure dynamique de la membrane (Calder, 2012; Rajamoorthi et al., 2005). Cependant, nous ne savons pas comment la modification de la composition lipidique en AGPI de la membrane peut conduire à des modifications des fonctions neuronales. Pour cela, il faut étudier ce qui différencie les AGPI n-3 des AGPI n-6. De manière générale, il apparaît que les propriétés viscoélastiques des membranes enrichies en AGPI n-3 ou n-6 sont différentes. Cela est due aux propriétés hautement flexibles du DHA, le principale AGPI n-3, par rapport à l'AA, le principal AGPI n-6, qui va pouvoir changer de conformation sur une échelle de temps inférieure à la nanoseconde (Gawrisch and Soubias, 2008). Cette grande flexibilité est rendue possible par le haut degré d'insaturation du DHA (6 doubles liaisons contre 4 pour l'AA). Et cette différence peut avoir un effet biologique significatif puisqu'il a été montré que la perte d'une seule double liaison (entre le DHA n-3 et son équivalent n-6, le DPA) suffisait à modifier la dynamique des lipides membranaire agissant ainsi potentiellement sur les changements conformationnels des protéines comme les RCPG (Gawrisch and Soubias, 2008) (**Figure 20**). Cela expliquerait la présence majoritaire de ces RCPG dans des régions membranaires hautement concentrées en DHA. De plus, il existerait d'autres distinctions entre AGPI n-3 et AGPI n-6, notamment la capacité de certaines protéines membranaires à reconnaître ces AGPI ainsi qu'une interaction différente de ces lipides avec le cholestérol (Yehuda, 2003). Il

pourrait donc se révéler important de déterminer le ratio n-6/n-3 idéal permettant d'obtenir un index de fluidité membranaire favorisant un fonctionnement neuronal optimal.

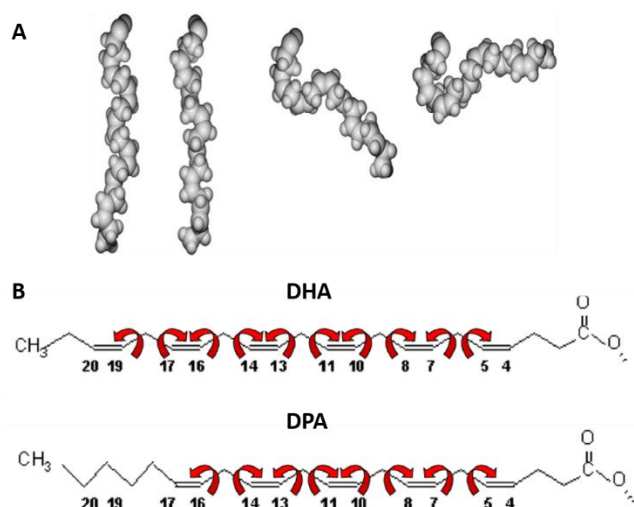


Figure 20 Les chaînes carbonées des AGPI sont hautement flexibles. (A) Les différents états conformationnels du DHA obtenu par simulation moléculaire dynamique. (B) Représentation schématique des liens flexibles du DHA n-3 (en haut) et de son équivalent en terme de longueur de chaîne carbonée, le DPA n-6 (en bas) (Adaptées de Garwish et Soubias, 2008 et S.R. Shaikh, 2012).

2.1.3.2. Rôles des AGPI dans la signalisation lipidique

Les lipides peuvent influencer les fonctions cérébrales par voie de signalisation. L'exemple de leur implication dans la signalisation cellulaire le plus connu concerne la voie intracellulaire induite par le recrutement de la protéine Gq à un RCPG. En effet, après activation de la protéine Gq, la PLAc recrutée va cliver le PI de la membrane qui sera alors converti en inositol tri-phosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG) (Piomelli et al., 2007). D'une part, ces deux composés vont pouvoir influencer les fonctions neuronales en induisant la libération de calcium intracellulaire ou en activant différentes kinases et autres effecteurs. D'autre part, le DAG produit est bien souvent constitué d'un AGPI. Lorsqu'il s'agira d'un AA par exemple il sera hydrolysé en arachidonylethanolamide (anandamide, AEA) ou 2-arachidonylglycerol (2-AG), faisant partie du système endocannabinoïde (eCB).

Au niveau central, les eCB jouent le rôle de neurotransmetteurs inhibiteurs rétrogrades. La synthèse de ces eCB est non seulement rendue possible par le mécanisme précédemment cité, mais de manière plus générale sous contrôle du calcium intracellulaire. Ils sont donc synthétisés à la demande à partir des PL membranaires du neurone post synaptique et assurent un rétrocontrôle négatif du neurone présynaptique modulant ainsi de nombreuses fonctions cérébrales (Dyall, 2017). Ces eCB forment donc un groupe de médiateurs lipidiques. Les deux principaux eCB caractérisés sont dérivés de l'AA, l'AEA et le 2-AG (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995). Cependant, le DHA et l'EPA sont également

des précurseurs d'eCB, le docosahexaenoyléthanolamide ou DHEA et l'eicosapentaenoyléthanolamide ou EPEA dont le rôle est peu connu (Dyall, 2017). Néanmoins, il a été montré qu'une carence en AGPI n-3 déséquilibrait ce système et diminuait ses capacités de modulation de la transmission synaptique conduisant à des déficits comportementaux (Bosch-Bouju et al., 2016; Lafourcade et al., 2011; Larrieu et al., 2012; Manduca et al., 2017; Thomazeau et al., 2016). Les mécanismes de signalisation lipidique sont aujourd'hui encore mal compris. En effet, les signaux lipidiques opèrent dans le cerveau en parcourant de courtes distances depuis leur site de production jusqu'à leur cible en restant majoritairement dans un environnement lipidique du fait de leurs propriétés hydrophobes. Cela rend cette neurotransmission spécifique difficile à mesurer.

2.1.3.3. Rôles des AGPI dans l'inflammation

Les AGPI et leurs médiateurs jouent un rôle important dans les processus inflammatoires, contrôlant ainsi l'incidence et la sévérité de nombreuses réponses inflammatoires, y compris pathologiques. Les AGPI n-3, et le DHA en particulier, possèdent des propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives dans les tissus périphériques et le cerveau (Orr and Bazinet, 2008; Serhan, 2014). En effet, des taux élevés de DHA cérébraux entraînent une réduction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires cérébrales après une injection systémique de lipopolysaccharide (LPS) bactérien, une ischémie cérébrale, une lésion de la moelle épinière ou encore au cours du vieillissement (Delpech et al., 2015b; Huang et al., 2007; Lalancette-Hébert et al., 2011; Mingam et al., 2008; Minogue et al., 2007; Rey et al., 2018). Cette effet anti-inflammatoire pourrait résulter d'une action directe du DHA sur les macrophages et microglies via différents mécanismes (De Smedt-Peyrusse et al., 2008; Figueroa et al., 2012) permettant notamment le passage d'une fonction pro-inflammatoire de ces cellules à des fonctions anti-inflammatoires, d'où la notion de pro-résolution de l'inflammation (Hjorth et al., 2013). La majeure partie des études sur culture cellulaire de microglie confirment cet effet inhibiteur des AGPI n-3 sur le système pro-inflammatoire (De Smedt-Peyrusse et al., 2008; Inoue et al., 2017; Moon et al., 2007), notamment via la synthèse de dérivés lipidiques bioactifs dont ils sont précurseurs (Rey et al., 2018, 2016).

A l'inverse, les AGPI n-6, et principalement l'AA, ont été largement impliqués dans les réponses pro-inflammatoires précoces (Bosetti, 2007; Farooqui et al., 2006). Les médiateurs lipidiques dont l'AA est le précurseur semblent être principalement mis en jeu (Funk, 2001; Hjorth et al., 2013). L'AA est supposé comme pouvant également intervenir dans la phase de résolution de l'inflammation, en conservant cependant une cinétique et des cibles différentes de celles du DHA (Bazinet and Layé, 2014) nuancant quelque peu cette opposition n-3/n-6.

En résumé, ces effets pro- et anti-inflammatoires peuvent être attribués à différents mécanismes cellulaires et moléculaires. Les AGPI vont pouvoir réguler l'expression de récepteurs et facteurs de transcriptions majoritairement impliqués dans ces processus inflammatoires (Calder, 2012). Ils sont également précurseurs de métabolites lipidiques bioactifs, de façon similaire aux eCB, qui sont impliqués directement dans la régulation des processus inflammatoires (Gabbs et al., 2015; Rey et al., 2018). Enfin, leur effet direct sur les fonctions membranaires (e.g. organisation, fluidité...), de par leur insaturation élevée, va également pouvoir entrer en jeu ici, comme nous l'avons vu précédemment.

2.1.3.4. Rôle des AGPI dans le développement cérébral

Comme décrit plus haut, l'AA et le DHA sont les principaux AGPI du cerveau. Ils s'accumulent au cours du développement cérébral, en particulier pendant la période périnatale. Chez l'Homme, cette accumulation a lieu entre le début du troisième trimestre de grossesse et l'âge de deux ans. Les 1000 premiers jours de vie, durant lesquels les AGPI se concentrent dans le cerveau, sont critiques pour le développement cérébral, notamment du fait d'un intense remodelage synaptique ou encore de l'initiation du processus de myélinisation (Georgieff et al., 2018; Jiang and Nardelli, 2016). Chez les rongeurs, elle débute entre les jours embryonnaires 14 et 17 et continue pendant la période de lactation pour atteindre un plateau à l'âge adulte, avant de décliner au cours du vieillissement (**Figure 21**) (M. T. Clandinin et al., 1980; M.T. Clandinin et al., 1980; Green et al., 1999). Il est important de noter que les ANC en AGPI précurseurs pour les femmes enceintes ou allaitantes s'inspirent de ceux proposés pour l'Homme adulte car nous ne disposons pas encore de données expérimentales suffisantes pour déterminer les besoins optimaux (périphériques comme centraux) en AGPI au cours du développement (Agence nationale de sécurité

sanitaire de l'alimentation, 2011). Pourtant, certaines de leurs propriétés précédemment décrites leur confèrent une multitude de propriétés régulatrices cruciales pour le développement cérébral.

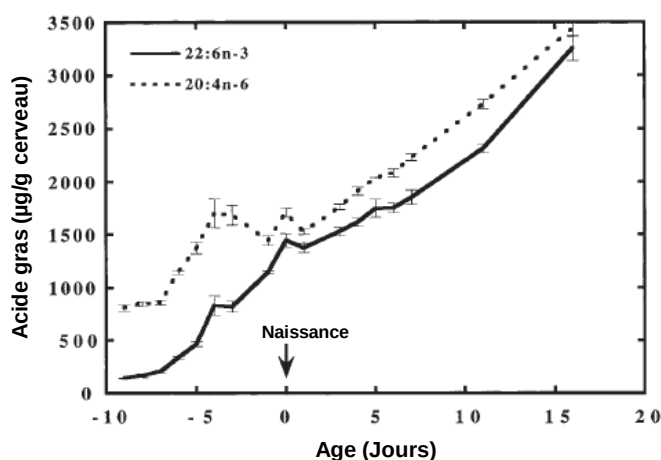


Figure 21 Accumulation dans le cerveau du DHA n-3 et de l'AA n-6, les deux principaux AGPI cérébraux, au cours du développement chez le rat (Adaptée, de Green et al., 1999).

Comme précisé plus tôt, le principal déséquilibre observé chez l'Homme résulte de taux trop faibles en AGPI n-3 cérébraux. Bien que la famille des AGPI soit capitale dans son ensemble pour le développement cérébral, comme le montre une étude de déplétion globale en AGPI (Harauma et al., 2017) la plupart des données cliniques et précliniques présentées par la suite concernent les AGPI n-3 du fait de ce constat. De plus il est maintenant admis que la composition en AG des membranes érythrocytaires était un excellent biomarqueur pour évaluer la composition membranaire des autres organes (Fenton et al., 2016), y compris le cerveau (Carver et al., 2001; Kuratko and Salem, 2009), rendant ainsi les études corrélatives possibles.

Des taux sanguins de DHA élevés, mesurés chez l'enfant ou la mère pendant ou après la grossesse, sont associés à de meilleures capacités cognitives et émotionnelles de ces mêmes enfants (Braarud et al., 2018; Hibbeln et al., 2007; Jumbe et al., 2016; Loomans et al., 2014; McNamara et al., 2013b; Oken et al., 2008). Ces mêmes taux mesurés dans le sang ombilical sont par ailleurs associés à un meilleur développement neurologique et une réduction de l'apparition de déficit comportementaux tels que l'inattention, l'agressivité ou l'hyperactivité, chez l'enfant entre 1 et 10 ans (Colombo et al., 2004; Kannass et al., 2009; Kohlboeck et al., 2011). Enfin on observe chez l'adulte une plus grande quantité de substance grise, une plus grosse épaisseur de cortex et une meilleure oxygénation des tissus cérébraux en association avec de plus hauts niveaux d'AGPI n-3 (Conklin et al., 2007; Hamazaki-Fujita et al., 2011; Walhovd et al., 2014).

Les études précliniques étudiant les effets d'une déficience en AGPI n-3 développementale sur le fonctionnement cérébral se basent, en grande majorité, sur des modèles nutritionnels. Ceci étant du au fait qu'il est relativement aisé de moduler les taux de ces lipides du fait de leur caractère indispensable chez le mammifère. Cette approche nutritionnelle a déjà été montrée comme efficace pour moduler les taux d'AGPI cérébraux (Joffre et al., 2016). Nombreuses d'entre elles montrent qu'une déficience en AGPI n-3 au cours du développement entraîne des déficits comportementaux variés (Bondi et al., 2014; Bourre et al., 1989; Carrié et al., 2000b; Catalan et al., 2002; Fedorova et al., 2009, 2007; García-Calatayud et al., 2005; Greiner et al., 1999; Lozada et al., 2017; Moriguchi et al., 2000; Reisbick et al., 1997; Xiao et al., 2006). Lorsque la déficience est maintenue sur plusieurs générations, aggravant le déséquilibre de génération en génération, les chercheurs ont pu mettre en évidence une corrélation entre l'intensité du déséquilibre n-6/n-3 et les déficits comportementaux (Chalon, 2006; Moriguchi et al., 2000). De plus, quelques études montrent que les altérations cognitives induites par la déficience pouvaient être normalisés par un apport en AGPI n-3 à partir de la naissance (García-Calatayud et al., 2005; Lozada et al., 2017), renforçant l'hypothèse de leur rôle majeur au cours du développement cérébral périnatal. Enfin, plusieurs études, chez l'Homme comme chez l'animal, mettent en évidence des variations en fonction du sexe, avec des taux de DHA en particulier plus élevés chez les femelles (Extier et al., 2010; Geppert et al., 2010; Lin et al., 2016). Cette différence, attribuée à l'effet catalyseur des hormones femelles sur l'activité des désaturases (McNamara et al., 2009a), témoigne de l'importance des AGPI pendant le développement périnatal (Simopoulos, 2011).

2.2. Déficience en AGPI n-3, pathologies psychiatriques et transmission dopaminergique

2.2.1. Déficience en AGPI n-3 et pathologies psychiatriques

L'impact sociétal et individuel des pathologies psychiatriques est énorme et les traitements existants pour ces pathologies psychiatriques sont limités dans leur efficacité. Il est donc devenu crucial d'identifier de potentiels facteurs de risque de ces pathologies, génétiques ou environnementaux. Dans ce contexte, un nombre croissant d'études translationnelles suggère qu'une déficience en AGPI n-3, en particulier le DHA et/ou l'EPA, au

cours des phases de développement cérébral, pourrait être impliquée dans la pathophysiologie de différentes maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression majeure ou les troubles bipolaires (Messamore and McNamara, 2016) (Figure 22).

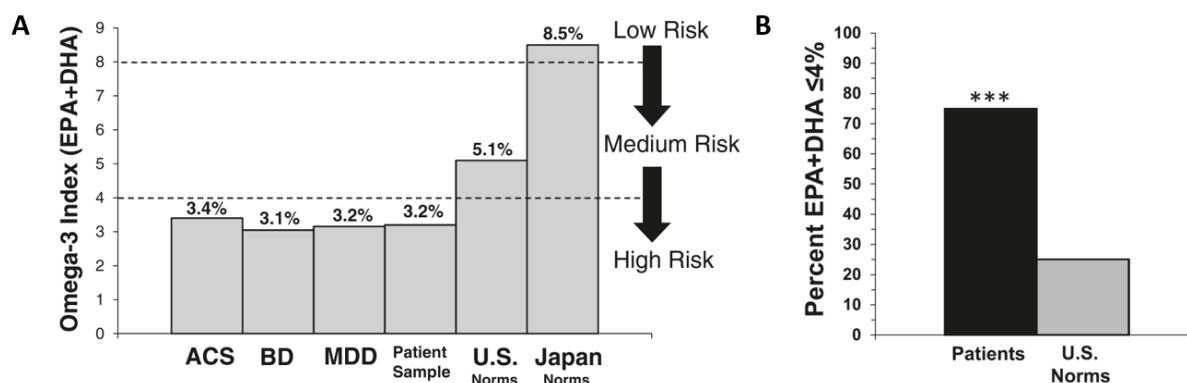


Figure 22 Lien entre pathologies psychiatriques et déficience en AGPI n-3

(A) Comparaison des taux moyens de DHA + EPA chez le patient adulte atteint de syndrome coronarien aigu (ACS, érythrocytes), troubles bipolaires (BD, érythrocytes), dépression majeure (MDD, érythrocytes), conditions psychiatriques variées (Patient Sample, sang) ou chez des individus sains américains (U.S. Norms, sang) et japonais (Japan Norms, érythrocytes). Les zones de risque proposées ne concernent que la survenue d'attaques cardiaques mais sont proposées comme étant valide pour certaines conditions psychiatriques également. (B) Représentation de la proportion d'individus dont l'index d'AGPI n-3 (DHA + EPA sanguins) est inférieur à 4% de la composition total d'AG pour différentes conditions psychiatriques (n=131, ≈70%) en comparaison à la population générale (n=27426, ≈25%) (Messamore et McNamara, 2016).

La plupart des études ont évalué les niveaux de DHA et EPA dans les PL des érythrocytes et/ou du plasma de patients atteints de pathologies psychiatriques, étant donné que ces taux sont positivement corrélés aux taux cérébraux (Carver et al., 2001; Kuratko and Salem, 2009). D'autres études se sont intéressées directement aux taux cérébraux d'AGPI de patients en *postmortem*. Certaines d'entre elles ont observé des taux d'AGPI n-3 cérébraux réduits (Conklin et al., 2010; McNamara et al., 2008a, 2007a, 2007b; Tatebayashi et al., 2012) tandis que d'autres n'ont révélé aucune différence, pour ce qui des AGPI n-3, avec les sujets contrôles (Igarashi et al., 2010; Lalovic et al., 2007; Yao et al., 2000). Cependant, les limites associées à cette approche *postmortem*, comme l'absence de contrôle des taux d'AGPI en amont du décès des sujets par exemple, peuvent expliquer en parties ces résultats contradictoires (McNamara and Jandacek, 2011). Enfin, de nombreuses études d'imagerie cérébrale ont montré une association entre les taux d'AGPI n-3 dans le sang et l'intégrité

structurelle et fonctionnelle cérébrale (Conklin et al., 2007; McNamara et al., 2013b; Robert K McNamara et al., 2010; Pottala et al., 2014; Samieri et al., 2012). Par exemple, les niveaux faibles en DHA et EPA dans les érythrocytes sont associés à une surface réduite de matière grise dans le cortex (Conklin et al., 2007). Une observation similaire est faite chez les patients atteints de pathologies psychiatriques (Castellanos et al., 2002; Glahn et al., 2008; Kempton, 2011). Ces données renforcent l'hypothèse d'un lien entre de faible taux d'AGPI n-3 et une altération de l'intégrité fonctionnelle et structurelle du cerveau des patients atteint de maladies psychiatriques.

2.2.1.1. La schizophrénie

Le lien entre déficience en AGPI n-3 et la schizophrénie a pu être mis en évidence par certaines études épidémiologiques (Akter et al., 2012; Mitra et al., 2017). D'autres études montrent plus spécifiquement que les patients atteints de leur premier épisode psychotique et non médicamenteux possèdent des taux d'AGPI érythrocytaires réduits (DHA et AA) (Evans et al., 2003; Khan et al., 2002; Reddy et al., 2004) appuyant l'hypothèse du facteur de risque. Cette déficience a par ailleurs été observée chez les patients sur le plus long terme, traités ou non aux antipsychotiques (Arvindakshan et al., 2003; Ranjekar et al., 2003). De plus, une récente méta-analyse de 18 études de cas révèle la présence de ce déficit en AGPI chez le patient schizophrène (Hoen et al., 2013). De manière intéressante, la réduction des taux membranaires érythrocytaires en AGPI a été associée aux symptômes négatifs (Solberg et al., 2016). Une réduction des AGPI n-3 chez les patients schizophrènes ayant une prédominance des symptômes négatifs a pu être observée (Kim et al., 2016). De plus, ces taux en AGPI n-3 sont positivement associés avec l'intégrité de la substance blanche et négativement corrélés à l'intensité des symptômes négatifs (McNamara et al., 2017; Peters et al., 2013, 2009; Vijayakumar et al., 2016). Une étude préclinique récente propose par ailleurs qu'une déficience développementale en AGPI n-3 et n-6 serait un modèle du stade prodromique de la schizophrénie (Maekawa et al., 2017). D'un point de vue mécanistique, des altérations de l'induction de la PLA2, responsable du clivage des AGPI membranaires, ont été proposées comme participant à ces observations (Peet et al., 2002; Smesny et al., 2014; van Rensburg et

al., 2009). L'activité de la PLA2 a d'ailleurs été associée aux altérations de substance blanche chez les patients schizophrènes (McNamara et al., 2017; Smesny et al., 2014).

2.2.1.2. La dépression majeure

De nombreuses données de la littérature suggèrent également qu'il existe une association entre de faibles niveaux tissulaires en AGPI n-3 et les symptômes dépressifs (Freeman and Rapaport, 2011). Malgré la grande diversité des protocoles expérimentaux, il semble ressortir qu'un faible apport en AGPI n-3 entraîne l'apparition de symptômes dépressifs, alors qu'un taux tissulaire approprié aurait un effet opposé (Levant, 2013). Plus spécifiquement, la sévérité de la dépression a été négativement corrélée avec les taux de DHA dans le sang et le sérum (Maes et al., 1999; Peet et al., 1998) ainsi que dans le tissu adipeux, reflétant le stockage à long terme des lipides (Mamalakis et al., 2002). De même, une méta-analyse de 14 études de cas a révélé un déficit significatif en DHA et EPA dans le plasma et les érythrocytes de patients dépressifs majeurs (Lin et al., 2010). De plus, un déficit érythrocytaire en DHA et EPA chez l'adolescent à haut risque de développer une dépression a pu être observé (Clayton et al., 2008; McNamara et al., 2014; Pottala et al., 2012). Enfin, un examen *postmortem* de cerveaux de patients dépressifs, dont une étude se focalisant sur les patients morts d'un suicide, met en évidence des taux de DHA inférieurs aux groupe contrôle dans certaines régions corticales (Conklin et al., 2010; McNamara et al., 2013a, 2007b).

2.2.1.3. Les désordres bipolaires

Une altération du statut en AGPI a également été trouvée chez le patient bipolaire. En effet, quelques études montrent une réduction significative des taux de DHA et/ou d'EPA dans le plasma ou les érythrocytes en comparaison au groupe contrôle (Chiu et al., 2003; Lin et al., 2010; McNamara et al., 2015; Robert K. McNamara et al., 2010), ainsi qu'une modification du ration n-6/n-3 supportant ce déficit en AGPI n-3 (Evans et al., 2014; McNamara et al., 2015). Cependant, les diminutions de taux en DHA n'ont pas été associées à la sévérité des phases maniaques chez les patients bipolaires (McNamara et al., 2015). Les études *postmortem* montrent, quant à elles, une réduction des AGPI dans leur globalité (mais

celle du DHA est supérieur à l'AA) chez les patients bipolaires, en particulier dans le cortex frontal (McNamara et al., 2008a).

Toutes ces données cliniques suggèrent que ces différentes pathologies psychiatriques sont caractérisées par une réduction des taux en AGPI n-3 sanguins et cérébraux. Ce phénotype précéderait l'apparition des premiers symptômes de ces pathologies, notamment les symptômes négatifs et dépressifs, faisant de la déficience en AGPI n-3 un potentiel facteur de risque.

2.2.2. Origine et réversibilité des perturbations en AGPI

2.2.2.1. Impact de la nutrition sur les taux d'AGPI n-3

Les causes de la déficience en AGPI n-3 dans les maladies psychiatriques n'ont pas été clairement déterminées. D'un point de vue nutritionnel, la consommation en AGPI n-3 est jugée insuffisante dans une fraction importante de la population, incluant les femmes enceintes et allaitantes, en Europe et en Amérique du Nord (de Groot et al., 2004; Innis and Elias, 2003; Loosemore et al., 2004). Une étude canadienne montre que 25 % des femmes au 3ème trimestre de grossesse consomment moins de DHA que la quantité moyenne théorique nécessaire pour une accumulation optimale chez le fœtus (Innis and Elias, 2003). De plus, l'étude individuelle nationale de consommation alimentaire en France (INCA 2, base de données française couvrant les années 2006-2007) rapporte que l'apport moyen quotidien en AGPI n-3 est au moins deux fois inférieur aux ANC dans la population générale. En revanche, l'apport moyen en AGPI n-6 est satisfaisant par rapport à la recommandation de l'ANSES. Ces déficits d'apport en AGPI n-3 ont un impact direct sur la composition plasmatique des phospholipides en DHA et EPA (**Tableau 4**).

Fatty acid	Servings of fish/wk				<i>p</i> ²
	0	0.1–0.9	1–1.9	>2	
	<i>mg/100 g fatty acids</i>				
DHA	3.89 ± 0.33	4.48 ± 0.25	5.19 ± 0.27	5.75 ± 0.39	<0.01
EPA	0.26 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.49 ± 0.04	0.71 ± 0.11	<0.01
AA	8.33 ± 0.30	8.55 ± 0.26	8.76 ± 0.36	8.29 ± 0.44	NS
LA	23.6 ± 0.78	20.2 ± 0.66	20.7 ± 0.64	21.0 ± 1.0	NS
ALA	0.40 ± 0.10	0.33 ± 0.07	0.35 ± 0.02	0.43 ± 0.03	NS

Tableau 4 Relation entre la consommation de poisson (nombre de poisson par semaine) et les taux d'AGPI n-3 (DHA, EPA, ALA) et n-6 (AA, LA) dans les phospholipides du plasma mesurés au cours de la gestation. (Innis et Elias, 2003).

Du point de vue symptomatologique, des études épidémiologiques internationales ont mis en évidence une corrélation inverse entre la consommation de poisson et autres produits marins et la prévalence au développement de la dépression majeure (Hibbeln, 1998; Peet, 2004) et des troubles bipolaires (Noaghiul and Hibbeln, 2003), ce qui n'est pas le cas pour la schizophrénie (Peet, 2004). D'autres études établissent un lien entre les régimes alimentaires appauvris en AGPI n-3 et la prévalence de symptômes dépressifs chez l'adolescent (Allen et al., 2013; Murakami et al., 2010; Oddy et al., 2011; Swenne et al., 2011). Une équipe montre également que des patients à haut risque de développer la schizophrénie ont une alimentation pauvre en AGPI n-3 et riche en AGPI n-6 en comparaison aux contrôles (Pawelczyk et al., 2016).

Les modèles précliniques nutritionnels sont largement utilisés pour moduler les taux d'AGPI dans l'organisme entier, y compris le cerveau (Bazinet and Layé, 2014). Chez le rongeur, une faible consommation d'AGPI n-3 induit une diminution des taux de DHA cérébraux couplée à une augmentation du DPA, l'analogue métabolique de la série n-6 du DHA (Joffre et al., 2016; Mingam et al., 2008). À l'inverse, les taux en AGPI n-3 augmentent lorsque les animaux sont soumis à des régimes riches en AGPI n-3 (Joffre et al., 2016). De plus, on observe une réversibilité rapide des déficiences, même à l'âge adulte, par cette approche nutritionnelle dans différents modèles animaux (Araya et al., 1994; Connor et al., 1990; Weisinger et al., 1999), et ce même lorsque la déficience est multigénérationnelle (Moriguchi et al., 2001). En effet, la supplémentation en précurseurs d'AGPI n-3 de la 2nd génération à partir du sevrage suffit à restaurer les taux cérébraux en AGPI n-3 dans le cerveau, pourtant réduits de 75% en ce qui concerne les taux de DHA chez les animaux non supplémentés (Xiao et al., 2005) et ce indépendamment du type cellulaire (neurones et cellules gliales; (Bourre et al., 1989). Il est important de noter que cette approche nutritionnelle entraîne des modifications au niveau central et périphérique de l'organisme. Elle va donc impacter l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme des AGPI dans le cerveau et à la périphérie, incluant le foie. Ainsi, dans le foie, un régime déficient en AGPI n-3 conduit à l'augmentation de l'activité de la $\Delta 6$ -désaturase et des élongases (Cho et al., 1999; Igarashi et al., 2007; Wang et al., 2005). Cette augmentation du métabolisme des

AGPI en réponse à la déficience a pour but de stimuler la synthèse d'AGPI à chaîne longue afin d'en augmenter la biodisponibilité, en particulier dans le cerveau.

Enfin, il existe un modèle alternatif à l'approche nutritionnelle pour étudier le rôle des AGPI dans l'organisme : la souris transgénique Fat-1. Cette souris est porteuse du gène fat-1 codant pour une désaturase, absente chez les mammifères mais naturellement exprimée par le ver *C.Elegans*, qui catalyse la conversion des AGPI n-6 en AGPI n-3 par ajout d'une insaturation en position n-3 (Kang et al., 2004). Lorsque ces animaux sont exposés à un régime déficient en AGPI n-3, on constate alors une augmentation des taux cérébraux de DHA ainsi qu'une diminution des taux de son équivalent n-6, le DPA (Boudrault et al., 2010; Orr et al., 2010).

2.2.2.2. La supplémentation en AGPI n-3

Le statut lipidique du cerveau n'est donc pas fixe et peut être facilement modulé, notamment par des approches nutritionnelles. C'est pourquoi, dans le but d'évaluer si la déficience en AGPI n-3 est directement impliquée dans le développement de pathologies psychiatriques, de nombreuses études ont étudié l'impact d'une supplémentation nutritionnelle en AGPI n-3 sur les symptômes psychiatriques. Un nombre croissant de données suggère que la supplémentation pourrait être efficace dans le traitement des symptômes négatifs et positifs chez les patients à haut risque de développer la schizophrénie (Amminger et al., 2010; Emsley et al., 2002; Mellor et al., 1995) ainsi que pour prévenir ou retarder l'apparition de psychoses chez le jeune prédisposé à développer la maladie (Amminger et al., 2015, 2010). Une méta-analyse va également dans ce sens, proposant que les AGPI n-3 pourraient être efficaces durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premiers épisodes psychotiques de la schizophrénie, mais pas lorsque la pathologie en est déjà à son stade chronique (Chen et al., 2015). En revanche, une étude à grande échelle n'a pas confirmé cet effet (McGorry et al., 2017), notamment du fait, d'après les auteurs, d'un taux de transition vers la pathologie trop faible dans l'ensemble de la population étudiée, indépendamment de la supplémentation. Au vu de toutes ces données, seule l'intervention effectuée durant les stades précoces de la schizophrénie semble être potentiellement efficace. D'autres études préliminaires montrent qu'une supplémentation en AGPI n-3, seule

ou en combinaison d'un traitement, peut significativement réduire les symptômes de dépression et de manies chez l'enfant et l'adolescent (Clayton et al., 2009; McNamara et al., 2014; Nemets et al., 2006; Wozniak et al., 2007). Il est également observé, par méta-analyse, une amélioration des symptômes chez les patients dépressifs majeurs et bipolaires suite à la supplémentation (Grosso et al., 2014; Sarris et al., 2012; Sublette et al., 2011). Une autre méta-analyse, se focalisant sur le patient adulte atteint de dépression majeure, observe une amélioration modeste des symptômes dépressifs (Appleton et al., 2015). De plus, il est intéressant de noter que la supplémentation en AGPI n-3 semble également réduire l'intensité des symptômes de type anxieux, un autre symptôme psychiatrique commun et bien souvent comorbide avec les troubles dépressifs, comme le montre une méta-analyse récente de 19 essais cliniques (Su et al., 2018). Enfin, une étude a montré que la supplémentation en AGPI n-3 entraînait une augmentation de l'intégrité structurelle de la substance blanche en association avec une réduction de la sévérité des symptômes dépressifs (Chhetry et al., 2016).

Il faut également prendre en compte que la plupart des effets bénéfiques de la supplémentation en AGPI n-3 ont été observés en présence d'un cotraitement médicamenteux, suggérant que les AGPI n-3 pourraient contribuer à l'augmentation de l'efficacité thérapeutique de ces médicaments. En effet, les AGPI n-3 ont été décrits comme capables d'augmenter l'efficacité de la fluoxétine ou du citalopram, des ISRS classiquement utilisés chez les patients dépressifs (Gertsik et al., 2012; Jazayeri et al., 2008). Il a également été observé une réduction des symptômes dépressifs suite à l'addition d'un traitement en AGPI n-3 chez le patient atteint de dépression majeure préalablement résistant aux traitements médicamenteux classiques (McNamara et al., 2014; Peet and Horrobin, 2002). La supplémentation est aussi efficace pour réduire les rechutes de patients bipolaires adultes sous traitement classique (Stoll et al., 1999) et la sévérité des symptômes de manie chez l'enfant sous traitement (Clayton et al., 2009, p. 200). Enfin, elle accélère la réponse au traitement, augmente la tolérance et permet même de réduire la dose d'antipsychotique de 20% chez les patients atteints de leur premier épisode psychotique (Berger et al., 2007).

La limite majeure de cette approche concerne l'hétérogénéité des approches expérimentales de supplémentation (e.g. type et dose d'AGPI, durée du traitement, cotraitement associé, taille de l'échantillon, stade de la pathologie et sévérité des

symptômes) contribuant à la grande variabilité des résultats (Messamore and McNamara, 2016). De plus, la période développementale étant centrale dans la mise en place des perturbations cérébrales chimiques et structurelles induites par la déficience en AGPI n-3, il est probable que la supplémentation à court terme et tardive ne soit pas suffisante pour aboutir à un effet thérapeutique bénéfique. C'est pourquoi cette approche n'est peut-être envisageable que lors des phases précoces de ces pathologies dans le but de prévenir l'apparition de ces symptômes (Amminger et al., 2015).

De manière générale, ces études cliniques, épidémiologiques et interventionnelles supportent une implication de la déficience en AGPI n-3 dans le développement de pathologies psychiatriques. De plus, la supplémentation semble avoir un effet bénéfique sur l'apparition des symptômes associés et une présence d'effets secondaires quasi nulle. Cependant, la variabilité des résultats obtenus montre bien la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes de mise en place des pathologies psychiatriques ainsi qu'une meilleure caractérisation d'éventuels sous-groupes de patients. De plus, ce facteur nutritionnel ne peut être le seul paramètre à prendre en considération puisqu'un grand nombre d'autres variables peuvent entrer en jeu, favorisant ou diminuant cet impact environnemental. L'autre facteur d'importance, sur lequel de nombreuses données sont également disponibles, n'est pas environnemental mais génétique et va également pouvoir participer à l'apparition de ces déséquilibres lipidiques par le biais d'altérations du métabolisme des AGPI. Ce facteur génétique, s'il existe, pourrait empêcher de potentiels effets bénéfiques d'une supplémentation.

2.2.2.3. Les polymorphismes génétiques

La déficience en AGPI n-3 observée dans ces pathologies psychiatriques pourrait également provenir de prédispositions génétiques impliquant des polymorphismes de gènes codant pour les enzymes du métabolisme des PL, et des AGPI en particulier, comme les FABP, les FADS ou les phospholipases.

Tout d'abord, hors du contexte pathologique, une relation entre la densité de substance blanche, les taux d'AGPI n-3 circulants et un polymorphisme du gène codant pour la FADS2 a été identifiée (biosynthèse des AGPI) (Peters et al., 2014) associant ainsi les altérations génétiques, lipidiques et structurelles. Les polymorphismes de ce type sont

capables de moduler les taux d'AGPI circulants dans l'organisme, y compris chez la mère ainsi que dans le lait maternel (Bokor et al., 2010; Harsløf et al., 2013; Koletzko et al., 2011; Mathias et al., 2010; Schaeffer et al., 2006; Xie and Innis, 2008) permettant d'entrevoir les potentielles conséquences de ces polymorphismes au cours du développement.

Dans le contexte des pathologies psychiatriques, des polymorphismes pour les gènes de la FABP2 (transport des AG à chaîne longues, (Roel J.T. Mocking et al., 2013), la PLA2 et la COX2 (décrochage de la membrane et transformation des AGPI en dérivés lipidiques (Pae et al., 2004; Su et al., 2010) ont été décrits chez le patient dépressif. De plus, il a été démontré que l'expression d'un gène codant pour la FADS1 diminue chez les patients dépressifs morts de suicide (Lalovic et al., 2010; McNamara and Liu, 2011). De même, la méthylation de la région régulant l'expression de Elovl5 (élongation des AGPI à chaîne longue) a été associée avec la dépression majeure (Haghighi et al., 2015). Les troubles bipolaires ont été associés à des variants d'allèle codant pour la iPLA2 (décrochage du DHA en particulier) (C. Xu et al., 2013), la PLCγ (signalisation lipidique) (Covault et al., 2004; Ftouhi-Paquin et al., 2001; Løvlie et al., 2001; Turecki et al., 1998), la FA-CoA ligase 4 (dégradation des AGPI longue chaîne) (Covault et al., 2004). De la même manière, le patient schizophrène est caractérisé par des polymorphismes pour les gènes de la FABP3, 5 et 7 (Maekawa et al., 2010), la cPLA2 (décrochage de l'AA en majorité) (Barbosa et al., 2007; Chowdari et al., 2001; Nadalin et al., 2008; Tao et al., 2005; Wei and Hemmings, 2004; Yu et al., 2005), la PLAP (activation de la PLA) et l'ACSM1 (synthèse et dégradation des lipides) (Athanasios et al., 2010). De plus, l'expression des FABP3 et FABP5 diminue dans le cerveau des patients schizophrènes (Hamazaki et al., 2016; Shimamoto et al., 2014) et les niveaux périphériques de FABP sont positivement corrélés aux réponses aux traitements médicaux et à l'amélioration des symptômes psychotiques (Tomasik et al., 2016).

Bien que les informations sur les polymorphismes génétiques associés au métabolisme des AGPI soient incomplètes et que les conséquences fonctionnelles de ces polymorphismes sur le statut lipidique des patients n'aient été que peu exploré, ces données suggèrent qu'une prédisposition génétique serait à même d'être en partie responsable de la diminution des taux en AGPI n-3 observée chez les patients atteints de maladies psychiatriques.

L'ensemble de ces données suggère qu'un régime déficient en AGPI n-3, un ou plusieurs polymorphismes de gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme

des AGPI ou une association des deux peut résulter en une déficience en AGPI n-3 au niveau cérébral. Cependant, les causes de la déficience en AGPI n-3 observée en clinique ainsi que les mécanismes par lesquels cette déficience entraînerait une vulnérabilité pour le développement de symptômes psychiatriques ne sont à ce jour pas identifiés. A ce jour, il a été démontré en préclinique que la déficience en AGPI n-3 avait un impact en particulier sur la transmission dopaminergique au niveau central, transmission par ailleurs dysfonctionnelle chez les patients dépressifs majeurs, bipolaires et schizophrènes comme nous l'avons décrit précédemment.

2.2.3. Déficience en AGPI n-3 et transmission dopaminergique mesolimbique

Les modèles précliniques animaux de déficience en AGPI n-3, utilisant l'approche nutritionnelle durant le développement périnatal, sont largement utilisés. En effet, cette approche est la plus à même de « mimer » la déficience en AGPI n-3 générale observée chez le patient atteint de pathologies psychiatriques. Cette déficience résulte en de multiples altérations, néanmoins toujours légères, comme des perturbations de la neurogénèse (Beltz et al., 2007), de la migration des neuroblastes (Yavin et al., 2009), de la différenciation neuronale (Calderon and Kim, 2004), de l'expression de facteurs neurotrophiques (Rao et al., 2007), de l'élagage synaptique (de Velasco et al., 2012), ou de la neuroinflammation (Madore et al., 2014). En ce qui concerne la neurotransmission, ces modèles de déficience en AGPI n-3 ont mis en évidence des altérations de la transmission monoaminergiques, comprenant les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique (Levant, 2013, p. 201; Liu et al., 2018). Les AGPI n-3 régulent également le système endocannabinoïde (Lafourcade et al., 2011; Larrieu et al., 2012). Toutes ces altérations neurobiologiques pourraient participer au développement de certains endophénotypes des pathologies psychiatriques. Mais les modifications de la transmission dopaminergique constituent l'une des principales altérations induites par ces modèles de déficience en AGPI n-3, décrite de façon robuste et consistante par de nombreuses études.

Le groupe de Sylvie Chalon en particulier a utilisé un modèle multigénérationnel de déficience nutritionnelle en AGPI n-3 dans lequel plusieurs marqueurs de la transmission dopaminergique ont été étudiés (Chalon, 2006). Ils ont montré que ce modèle conduit d'une

part à une réduction de 70% du DHA cérébral, et d'autre part à une augmentation et une diminution de la libération de dopamine extracellulaire basale dans le vStr et le CPF respectivement (Kodas et al., 2002), une diminution de la densité du RD2 dans le CPF et une augmentation dans le NAc (Delion et al., 1997; Zimmer et al., 2002, 2000a), une diminution de la libération de dopamine après stimulation dans le NAc et le CPF (Delion et al., 1997; Kodas et al., 2002; Zimmer et al., 1998), une augmentation de la capacité de liaison du RD2 avec un ligand dans le vStr mais pas le dStr (Delion et al., 1994; Zimmer et al., 2000a), une réduction du nombre de vésicules dopaminergiques dans la présynapse dopaminergique (Zimmer et al., 2000b) et une diminution de l'expression du transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2) dans les régions susmentionnées (Kodas et al., 2002; Zimmer et al., 2002, 2000a). De manière intéressante, lorsqu'ils ont été mesurés, les niveaux protéiques des RD1 et du DAT ne sont pas modifiés par le régime (Delion et al., 1997; Zimmer et al., 2000a, 1998). De plus, l'activité des monoamines oxydases (MAO A et B), enzymes de dégradation de la dopamine, ne semble pas être altérée dans ce modèle (Zimmer et al., 1998).

Dans une autre étude, la déficience en AGPI n-3 induite après la conception, donc sur une seule génération, entraîne une réduction de 80% du ratio DHA/AA et une augmentation des densités de RD1 et RD2 dans le NAc, le dStr et le CPF à la naissance (Kuperstein et al., 2008, 2005). Toutefois, une autre équipe, qui étudie une déficience unigénérationnelle, entraînant une réduction plus faible des taux de DHA cérébraux (environ 50%), ne retrouve pas ces altérations de densité des RD1 et RD2 ou de libération basale de dopamine dans ces trois structures (Levant et al., 2010). La déficience périnatale semble aussi augmenter le turnover dopaminergique (DOPAC/Dopamine) mesuré dans le CPF (McNamara et al., 2009b).

Ces altérations semblent avoir un impact fonctionnel sur les fonctions cérébrales puisque ce même modèle de déficience développementale en AGPI n-3 augmente la sensibilisation comportementale à l'amphétamine, et altère l'apprentissage instrumental des animaux, deux variables dépendantes de la transmission dopaminergique (Bondi et al., 2014; McNamara et al., 2008c, 2008b). Ces données indiquent que la déficience en AGPI n-3 entraîne une altération de la transmission dopaminergique dans le NAc et le CPF associée à des déficits comportementaux. Cependant, ces observations restent purement corrélatives et les mécanismes mis en jeu par la déficience en AGPI n-3 et conduisant à ces altérations restent inconnus à ce jour.

OBJECTIFS

La motivation, définie comme la volonté d'un l'organisme à initier et maintenir un comportement qui lui permette de se rapprocher d'un objectif, est un processus comportemental majeur et hautement adaptatif (Salamone and Correa, 2012). Les troubles de la motivation sont par ailleurs observables dans de nombreuses conditions médicales, incluant les pathologies psychiatriques (American Psychiatric Association, 2013; Chong and Husain, 2016; World Health Organization, 1992). Ces déficits motivationnels face à un effort à fournir – qu'il soit physique ou cognitif – représenteraient alors un endophénotype commun à différentes pathologies psychiatriques et développementales, en particulier la schizophrénie, la dépression majeure et les troubles bipolaires. Cette volonté d'identifier des endophénotypes communs est d'ailleurs une stratégie sérieusement envisagée par la communauté scientifique, comme en témoigne la création récente du RDoC (Insel et al., 2010). Il a pour objectif de modifier les méthodologies d'approche de la recherche sur les maladies neurologiques en se basant, non plus sur l'observation clinique des symptômes, (catégories diagnostiques du DSM par exemple) mais sur la physiologie et la pathologie cérébrale. C'est une démarche translationnelle favorisant l'étude des mécanismes cérébraux physiologiques qui permet d'en comprendre les dysfonctionnements (Insel et al., 2010).

En ce sens, le raisonnement suivant est proposé : d'une part, la transmission dopaminergique mésolimbique joue un rôle majeur dans la modulation des processus motivationnels (Chong, 2018; Hamid et al., 2016; Salamone and Correa, 2012). D'autre part, un nombre important de données montre que des perturbations de celle-ci participeraient à la mise en place et l'expression des troubles motivationnels dans les pathologies psychiatriques précédemment citées (Cooper et al., 2017; Der-Avakian et al., 2015; Husain and Roiser, 2018; Whitton et al., 2015). Les altérations de la motivation, mettant en jeu des perturbations d'un même système cérébral, correspondent donc à la définition du RDoC d'une physiopathologie commune à ces désordres psychiatriques. A la suite d'un tel constat, il apparaît alors nécessaire d'identifier la ou les causes de ces perturbations, ce qui est en parti rendu possible par l'utilisation d'approches précliniques expérimentales chez l'animal. Répondre à ces interrogations pourrait permettre de comprendre les mécanismes de mise en place de cet endophénotype commun et d'en améliorer les traitements.

Le but a alors été d'identifier de potentiels facteurs prédictifs et/ou facteurs de risque communs à ces pathologies psychiatriques. De façon intéressante, les cliniciens ont mis en évidence que la schizophrénie, la dépression majeure et les troubles bipolaires étaient associés à une réduction des taux en AGPI n-3 au niveau périphérique et central, semblant précéder l'apparition des premiers symptômes (Messamore and McNamara, 2016). A cela s'ajoute l'existence de polymorphismes pour des gènes indispensables à la métabolisation de ces AGPI chez les patients atteints de ces pathologies (Athanasou et al., 2010; Haghighi et al., 2015; Maekawa et al., 2010; Roel J. T. Mocking et al., 2013; C. Xu et al., 2013) ainsi que le constat d'une réduction des apports nutritionnels en AGPI n-3 dans la population générale (de Groot et al., 2004; Innis and Elias, 2003; Loosemore et al., 2004). Cette observation transdiagnostique, couplée aux études démontrant le rôle de ces AGPI dans les fonctions cérébrales (Calder, 2012; Feller et al., 2002), en particulier au cours du développement (Georgieff et al., 2018), est à l'origine de l'hypothèse selon laquelle ces modifications des taux d'AGPI pourraient être impliquées dans l'étiologie de ces maladies psychiatriques et notamment dans le développement de leurs symptômes communs. De plus, un nombre croissant de données précliniques visent à renforcer cette hypothèse puisqu'elles mettent en évidence une association entre les déficits développementaux en AGPI n-3 et une altération de la transmission dopaminergique, en particulier au niveau du noyau accumbens (Chalon, 2006; Delion et al., 1997, 1994; Kostas et al., 2002; Kuperstein et al., 2008, 2005; Zimmer et al., 2002, 2000b, 2000a, 1998). De plus, quelques études décrivent une altération de comportements dépendant de la dopamine suite à la mise en place d'une déficience en AGPI n-3 (Bondi et al., 2014; McNamara et al., 2008c, 2008b).

Ces études cliniques et précliniques sont toutefois corrélatives et à ce jour aucun lien causal n'a pu être établi. Néanmoins, ces données suggèrent que les niveaux d'AGPI n-3 pourraient représenter un facteur de risque au développement de ces pathologies psychiatriques en agissant sur les fonctions cérébrales et plus particulièrement sur le système dopaminergique.

Nous proposons alors l'hypothèse selon laquelle la déficience développementale en AGPI n-3 participe au développement de l'endophénotype motivationnel présent dans différentes pathologies psychiatriques en agissant sur la fonctionnalité de la transmission dopaminergique mésolimbique.

L'objectif de ce travail de thèse préclinique a été d'identifier les conséquences comportementales et neurobiologiques à long terme d'une déficience en AGPI n-3 développementale, en particulier sur le système de récompense et de motivation, et d'en comprendre les mécanismes d'actions au niveau cellulaire et moléculaire.

Nous avons donc utilisé un modèle de déficience développementale nutritionnelle en AGPI n-3 chez le rongeur afin d'étudier les conséquences sur 1) la motivation à fournir un effort dans le but d'obtenir une récompense et 2) la fonctionnalité du réseau au sein du NAc core, structure centrale du système mésolimbique dans la régulation des processus motivationnels, dans le but d'identifier l'origine des perturbations. Nous avons également recherché un potentiel mécanisme d'action directe des AGPI n-3 sur la fonctionnalité de la transmission dopaminergique, en étudiant la transduction du signal dépendante du récepteur à la dopamine RD2, central dans la modulation de la motivation. La stratégie de supplémentation en AGPI n-3 a également été utilisée afin d'identifier les fenêtres développementales de susceptibilité à la déficience. Enfin, nous avons déterminé si la modulation des taux en AGPI n-3 au sein de populations neuronales spécifiques (les MSN) était suffisante pour induire la mise en place des déficits comportementaux observés dans le but d'identifier les populations neuronales qui en seraient responsables.

Objectif 1) Etudier l'impact d'une déficience développementale en AGPI n-3 sur les processus motivationnels et identifier les périodes développementales de susceptibilité

Pour évaluer la motivation, nous avons utilisé des paradigmes comportementaux, déjà bien caractérisés chez l'Homme et l'animal, afin de mesurer la capacité des animaux à fournir un effort dans le but d'obtenir une récompense. Ces tests ont été réalisés à l'âge adulte suite à l'exposition aux régimes déficient ou équilibré en AGPI n-3 depuis la gestation. Nous avons par ailleurs supplémenté certains animaux en AGPI n-3 à chaîne longue, à la naissance ou au sevrage, afin de déterminer les périodes de vulnérabilité du système de la motivation à la déficience en AGPI n-3.

Enfin, nous avons évalué le lien entre altération motivationnelle et perturbation de la transmission dopaminergique dans ces paradigmes en stimulant la libération de dopamine au cours de la tâche comportementale.

Objectif 2) Etudier l'impact d'une déficience développementale en AGPI n-3 sur la transmission mésolimbique et la fonctionnalité du réseau des MSN au sein du NAc

La transmission dopaminergique mésolimbique est centrale dans la modulation de la motivation. Nous avons donc évalué les effets de la déficience en AGPI n-3 sur l'intégrité de la transmission dopaminergique mésolimbique comme cela a précédemment été proposé (Chalon, 2006). Pour cela, nous avons mesuré les niveaux protéiques des principaux marqueurs de la synapse dopaminergique ainsi que les taux de dopamine extracellulaire basale et stimulée dans le NAc.

Dans un second temps, nous avons cherché à identifier les mécanismes neuronaux par lesquels la déficience en AGPI n-3 entraîne un déficit motivationnel. Nous avons donc réalisé une étude électrophysiologique de patch clamp en cellule entière des MSN, principaux neurones dopaminoceptifs, dans le NAc core. Cette étude a eu pour but de déterminer si la déficience en AGPI n-3 pouvait entraîner des perturbations des propriétés intrinsèques de ces neurones ainsi que de l'intégrité de leurs propriétés excitables en réponse à une stimulation et ce en parallèle d'une étude de l'intégrité de la transmission GABAergique reçue par ces MSN.

Enfin, nous avons caractérisé l'impact de l'exposition au régime déficient en AGPI n-3 sur l'intégrité de la voie de signalisation du RD2. Pour cela, nous avons étudié différents comportements fortement dépendants de la transmission dopaminergique suite à l'injection de ligands pharmacologiques de ce récepteur. Puis, nous avons mesuré les niveaux des principaux marqueurs de cette voie de signalisation ainsi que son activation en réponse à un ligand.

Objectif 3) Déterminer dans quelle(s) population(s) neuronale(s) la déficience développementale en AGPI n-3 est nécessaire pour induire les perturbations motivationnelles et neurobiologiques

Nous avons utilisé un modèle murin transgénique exprimant l'enzyme Fat1, permettant la conversion des AGPI n-6 en AGPI n-3, sous dépendance de la Cre recombinase. Cela nous a permis d'évaluer si la restauration des taux d'AGPI n-3 dans une population neuronale spécifique (en l'occurrence les neurones exprimant les principaux récepteurs dopaminergiques) était suffisante pour prévenir l'apparition des troubles de la motivation et des altérations neurobiologiques induits par la déficience en AGPI n-3. Une approche pharmacogénétique a également été utilisée dans le but de vérifier le lien causal entre la déficience en AGPI n-3 et les altérations électrophysiologiques des MSN du NAc core.

RÉSULTATS

Causal link between developmental n-3 PUFA deficiency and motivation deficits

Fabien Ducrocq^{1,2}, Roman Walle^{1,2}, Andrea Contini^{1,2}, Elodie Masson³, Asma Oummadi^{1,2}, Baptiste Caraballo^{1,2}, Suzanne van der Veldt^{1,2}, Marie-Lou Boyer^{1,2}, Frank Aby^{1,2}, Tarson Tolentino-Cortez⁴, Jean-Christophe Hebling^{1,2}, Sophie Layé^{1,2}, Xavier Fioramonti^{1,2}, Gabriel Barreda⁴, Guillaume Ferreira^{1,2}, David Ma⁵, Clementine Bosch-Bouju^{1,2}, Véronique De Smedt-Peyrusse^{1,2}, Pierre Trifilieff^{1,2}

¹INRA, Nutrition and Integrative Neurobiology, UMR 1286, 33076 Bordeaux, France.

²Université de Bordeaux, France

³ UMR CSGA - 1324 INRA - 6265 CNRS – University of Burgundy Franche-Comté, Dijon, France

⁴Research department, IMG Pharma Biotech S.L., BIC Bizkaia (612), 48160-Derio, Spain

⁵Department of Human Health and Nutritional Sciences, University of Guelph, 50 Stone Rd. E., Guelph, ON, Canada N1G2W1

Keywords : n-3 PUFA, Dopamine, Motivation, Nucleus Accumbens, D2 receptor, Medium Spiny Neurons

Contact information: Pierre Trifilieff

INRA, UMR 1286, Laboratory of Nutrition and Integrative Neurobiology, Université de Bordeaux, Batiment UFR Pharmacie - 2eme Tranche - 2eme Etage – CC34, 146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX Cedex - France.

pierre.trifilieff@inra.fr

Phone: +33557571248

Funding: This study was supported by INRA and University of Bordeaux; Idex Bordeaux “chaire d’installation” (ANR-10-IDEX-03-02) (PT), NARSAD Young Investigator Grant from the Brain and Behavior Foundation (PT), ANR “SynLip” (ANR-16-CE16-0022) (PT), Region Aquitaine (PT); French research ministry (FD and RW).

Disclosure: The authors declares no conflict of interest

SUMMARY

Avolition is a shared symptom of several psychiatric disorders such as schizophrenia, major depression and bipolar disorders, however, whether the underlying pathological mechanisms are common is unknown. Herein, we asked whether a decrease in n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs), which has been consistently described in these pathologies, could result in reward processing deficits. We show that developmental n-3 PUFA deficiency in mice leads to selective motivational deficits in adulthood, paralleled by increased lateral inhibition of dopamine D2 receptor (D2R)-expressing medium spiny neurons (iMSNs) onto dopamine D1 receptor (D1R)-expressing dMSNs in the nucleus accumbens in a D2R-dependent manner. Strikingly, using a unique transgenic model, we show that preventing n-3 PUFA deficiency in D2R-, but not D1R-expressing neurons, reverses MSNs lateral inhibition and enhances performance in deficient animals. These results constitute the first demonstration of a causal link between n-3 PUFA deficiency in a discrete neuronal population and a behavioral deficit, and suggest that the deficiency in n-3 PUFAs in psychopathologies could participate to the etiology of reward-related symptoms.

INTRODUCTION

Symptom-focused transdiagnostic approach is increasingly considered in psychiatric research in order to identify common pathological mechanisms for the improvement of treatment algorithms. In this context, avolition, defined as the decrease in the motivation to initiate and perform self-directed purposeful activities (Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5), is a common symptom of several psychiatric disorders such as major depressive disorder (MDD), bipolar disorders (BP) and schizophrenia (SCZ), that remains largely resistant to current pharmaceutical treatments. Several data support that this behavioral endophenotype originates from alterations within the brain reward system (Whitton et al., 2015). However, whether this common symptom relies on shared pathological mechanisms, remains largely unclear.

A growing body of evidence suggests the existence of a relationship for SCZ, BPD and MDD, as several common genetic variants and pattern of gene expression (Gandal et al., 2018; Witt et al., 2017), as well as environmental factors (Nestler et al., 2016) have been identified as risk factors for the etiology of these diseases. Notably, meta-analyses and cross-sectional, case-control studies have revealed consistent decreased levels of phospholipid-containing n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) in erythrocytes and/or plasma in patients at high risk or with SCZ (Hoen et al., 2013), BP (Clayton et al., 2008; Pottala et al., 2012) and MDD (Lin et al., 2010; McNamara et al., 2014) (for review: Messamore and McNamara, 2016), suggesting that low n-3 PUFA biostatus coincides with, and may precede the initial onset of psychopathologies. Moreover, even though there are some discrepancies (Igarashi et al., 2010; Lalovic et al., 2007; Yao et al., 2000) some postmortem analyses revealed lower brain n-3 PUFA levels in psychiatric patients (Conklin et al., 2010; McNamara et al., 2007b, 2007a, 2008; Tatebayashi et al., 2012). However, the implication of such decrease in n-3 PUFA levels in the etiology of the diseases remains largely controversial.

Numerous studies have evaluated the effect of dietary n-3 PUFA supplementation on psychiatric symptoms but resulted in discrepant outcomes. Meta-analyses have observed a significant advantage of n-3 PUFA supplementation over placebo for reducing symptoms in MDD (Grosso et al., 2014; Sublette et al., 2011) or BP (Sarris et al., 2012), but another more recent one employing exclusively adult patients with MDD reported a modest benefit (Appleton et al., 2015). Similarly, a meta-analysis suggests that n-3 PUFA may be efficacious during the prodromal stage and in first-episode psychotic patients, but not in patients with chronic SCZ (Chen et al., 2015). However, Amminger et al., (Amminger et al., 2015) reported reduced risk of progression to psychotic disorders in a 6.7 year follow-up study, but failed to reproduce this effect in a multi-center clinical trial (McGorry

et al., 2017). These findings highlight that, if any, the neurostructural and neurochemical perturbations resulting from n-3 PUFA deficiency could be difficult to reverse with short-term supplementation late in the course of the illness, maybe due to their developmental origin (Amminger et al., 2015), in accordance with the strong developmental etiology of these psychiatric disorders.

As main constituents of cell membrane phospholipids, PUFAs accumulate in the brain during pregnancy and constitute roughly 30% of total brain lipids in adulthood, where they can modulate membrane properties, signaling pathways and cell metabolism (Bazinet and Layé, 2014). Preclinical models revealed that developmental n-3 PUFA deficiency disrupts neurogenesis and neuronal differentiation (Beltz et al., 2007; Calderon and Kim, 2004), expression of neurotrophic factors (Rao et al., 2007) and synaptic pruning (de Velasco et al., 2012), which are relevant pathological mechanisms for psychiatric symptoms. Functionally, gestational n-3 PUFA deficiency in rodents recapitulates some behavioral dimensions of psychiatric disorders such as anxiety-like behaviors and cognitive deficits (Lafourcade et al., 2011; Larrieu et al., 2012, 2014; Maekawa et al., 2017). However, the causal links between n-3 PUFA deficiency-induced neurobiological alterations and behavioral deficits are poorly characterized.

Herein, we focused on reward processing since it is a main common behavioral dimension that is altered in psychiatric disorders in which decreased n-3 PUFA levels have been described. We show that developmental n-3 PUFA deficiency leads to selective motivational deficits in adulthood, paralleled with increased lateral inhibition of medium spiny neurons of the indirect pathway (iMSNs) onto MSNs of the direct pathway (dMSNs) in the nucleus accumbens, in a dopamine D2 receptor (D2R)-dependent manner. Strikingly, using a unique genetic model, we demonstrate that preventing n-3 PUFA deficiency in D2R-expressing neurons selectively, reverses lateral inhibition between MSNs and enhances motivational performance in n-3 PUFA deficient animals. This study establishes for the first time, a causal link between PUFA alteration in a discrete neuronal population and behavioral deficits, and suggests that developmental n-3 PUFA deficiency could participate to the etiology of reward processing impairments in psychiatric disorders.

RESULTS

Developmental n-3 PUFA deficiency leads to selective motivational deficits in adulthood

N-3 PUFA deficiency from gestation to adulthood (Fig. 1A) led to whole-brain increase in n-6/n-3 ratio that originated mostly from a decrease in the n-3 PUFA DHA and an increase in the n-6 PUFA precursor LA and of the n-6 PUFA DPA, with no change in phospholipid species or cholesterol levels (Fig. S1A). We used operant conditioning paradigms in order to assess the effect of developmental n-3 PUFA deficiency on incentive processes. The performances of n-3 PUFA deficient animals were similar to controls in low work requirement tasks. However, they displayed a discrete, though consistent decrease in performance in 2 effort-based tasks, namely the progressive ratio and the concurrent lever pressing/free-feeding tasks, that assess the ability of animals to exert effort in face of increasing motivational demand, and the capacity of mice to exert an effort to obtain a preferred reward in the presence of a less preferred, though freely accessible food, respectively (Fig 1B and S1B). This deficit was also present in n-3 PUFA deficient females (Fig. S1B). Importantly, neither the licking microstructures during consumption of the palatable reward, that allows assessing hedonic reactivity, palatability of the tastant and postingestive feedback mechanisms (Ducrocq et al. in press, see Annex 1), nor spontaneous locomotion were altered in n-3 PUFA deficient animals, suggesting that the deficit in motivational tasks is specifically related to impairments in incentive processes (Fig. 1C, D).

Increasing evidence suggest that psychiatric disorders such as SZ, bipolar disorders or MDD have a strong developmental etiology. In order to evaluate the developmental component of n-3 PUFA deficiency-induced motivational deficits, we assessed if supplementing n-3 PUFA deficient animals with LC-PUFAs starting at birth or at weaning could reverse motivational deficits in adulthood. LC-PUFA supplementation efficiently rescued brain PUFA levels (data not shown). However, whereas supplementation at P21 failed to reverse the motivational deficit, P0 supplementation rescued performance in the PRx2 task (Fig. 1E and Fig. S1C), suggesting that n-3 PUFA deficiency during the perinatal period could be responsible for the motivational deficits in adulthood.

In order to assess the integrity of mesolimbic dopamine transmission, a main neuromodulatory system for incentive processes (Salamone and Correa, 2012), we challenged animals with amphetamine and evaluated the impact on performance in motivational tasks. Strikingly, deficient animals were insensitive to the pro-motivational effect of amphetamine (Fig. 1F), suggesting that developmental n-3 PUFA deficiency impacts mesolimbic dopamine transmission, as previously shown with multigenerational models (Bondi et al., 2014; Chalon, 2006).

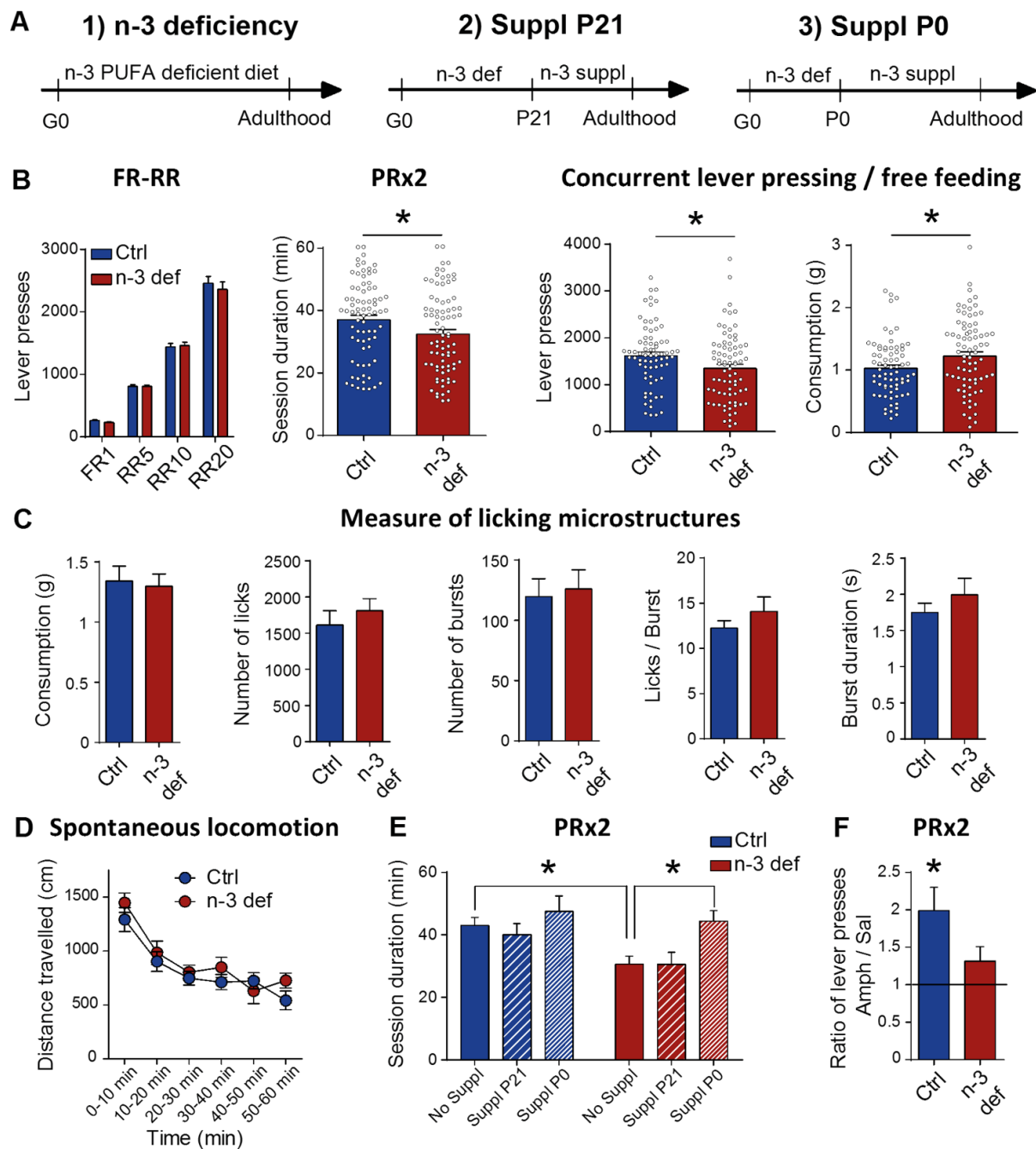


Fig.1: Developmental n-3 PUFA deficiency leads to motivational deficit in adulthood

(A) Experimental models of nutritional n-3 PUFA deficiency in mice from gestation to adulthood (1) and supplementation with LC n-3 PUFA at either P21 (2) or P0 (3). (B) N-3 PUFA deficient mice (n-3 def; pool of n=76) displayed similar lever pressing than control animals (Ctrl; pool of n=71) during fixed and random ratio tasks (FR-RR) (Two-Way RM ANOVA: Task effect: $F(3,426)=639.8$, $p<0.001$; Group effect: $F(1,142)=0.19$, $p>0.05$; Interaction: $F(3,246)=0.47$, $p>0.05$; n-3 def), but had shorter session duration during the progressive ratio task (PRx2) (Mann-Whitney test: $p<0.05$; n-3 def) and lower lever presses for the reward (t test: $t(145)=2.22$, $p<0.05$) but higher consumption of the freely available food (Mann-Whitney test : $p<0.05$) during the concurrent lever pressing/free feeding task. (C) Analyses of licking microstructures during consumption of the freely-available reward showed that total consumption (Mann-Whitney test: $p>0.05$), number of licks (t test: $t(22)=0.77$, $p>0.05$), number of bursts (t test: $t(22)=0.28$, $p>0.05$), number of licks per burst (t test: $t(17.5)=1.01$, $p>0.05$) and bursts duration (t test: $t(18.4)=0.93$, $p>0.05$) were similar between n-3 def (n=13) and Ctrl

(n=11). **(D)** Spontaneous locomotion consisting in the measure of the distance travelled in 1-hour session revealed no difference between groups (Two-Way RM ANOVA: Group effect: $F(1,20)=0.73$, $p>0.05$; Time effect: $F(5,100)=45.71$, $p<0.001$; Interaction: $F(5,100)=1.58$, $p>0.05$) (Ctrl: n=11 and n-3 def: n=11). **(E)** N-3 supplementation starting at P0, but not P21, abolished the decrease in session duration in n-3 PUFA deficient animals in the PRx2 task (Two-Way RM ANOVA: Group effect: $F(1,84)=8.34$, $p<0.01$; Suppl. effect: $F(2,84)=4.33$, $p<0.05$; Interaction: $F(2,84)=0.86$, $p=0.43$; post hoc test for no suppl. condition, Ctrl vs. n-3 def: $p<0.05$; post hoc test for n-3 def, no suppl. vs. suppl. P0: $p<0.05$) (Ctrl, n=21; Ctrl + suppl. P0, n=7; Ctrl + suppl. P21, n=12; n-3 def, n=26; n-3 def + suppl. P0, n=12 and n-3 def + suppl. P21, n=12). **(F)** While i.p. amphetamine at 1 mg/kg enhanced lever pressing in control animals (One sample t test: $t(7)=3.20$, $p<0.01$; n=8), it has no effect in n-3 PUFA deficient animals (One sample t test for n-3 def: $t(11)=1.64$, $p>0.05$, n=12). Data are means $\pm$ sem. * $p<0.05$. Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group; suppl. P21: group with n-3 PUFA supplementation at postnatal day 21 and suppl. P0: group with n-3 PUFA supplementation at postnatal day 0.

Developmental n-3 PUFA deficiency enhances inhibitory inputs onto dMSNs.

We did not detect any change in basal and amphetamine-induced extracellular dopamine amounts in the NAc (Fig. S2A), nor in the expression levels of the dopamine transporter DAT and of the L-DOPA synthesizing enzyme tyrosine hydroxylase (TH) (Fig. S2B), suggesting that the presynaptic component of mesolimbic dopamine transmission was spared in n-3 PUFA deficient animals. Moreover, expression of the 2 main dopamine receptors D1 and D2 was not significantly changed – despite a trend of an increase for D2 – in the NAc of n-3 PUFA deficient animals (Fig. S2B).

Considering their central role in the modulation of motivation (Carvalho Poyraz et al., 2016; Natsubori et al., 2017; Soares-Cunha et al., 2016), we then assessed the integrity of dopaminergic MSNs of the NAc. Developmental n-3 PUFA deficiency strongly altered membrane PUFA composition in the striatum, with slight changes in the levels of some phospholipid species and cholesterol (Fig. S2C). Whole-cell patch-clamp recording on acute NAc slices from D1-GFP mice revealed that basic intrinsic properties of both dMSNs and iMSNs, the two major dopaminergic neurons, were spared in n-3 PUFA deficient animals (Fig. S2D). However, the firing probability for a given EPSP slope (E-S coupling) resulting from electrical stimulation of cortical afferences was decreased in dMSNs but not iMSNs (Fig. 2A-B), revealing a decrease in excitability of dMSNs in n-3 PUFA deficient animals. This difference in E-S coupling in dMSNs between n-3 PUFA deficient and control animals was abolished under application of the GABA_A antagonist Gabazine (Fig. 2C). These data confirm that GABA transmission is a main factor that regulates E-S coupling in MSNs (Daoudal, 2003) and suggest that the decrease in E-S coupling in n-3 PUFA deficient animals results from an increase of GABAergic inputs onto dMSNs. In accordance, frequency of spontaneous inhibitory postsynaptic currents (sIPSCs) – but

not excitatory postsynaptic currents (sEPSCs) – was increased onto dMSNs, with only a trend in iMSNs, in n-3 PUFA deficient animals (Fig. 2D and S2E). This effect was preserved on miniature IPSCs (mIPSCs) obtained under blockade of synaptic transmission by tetrodotoxin (TTX) application (Fig. 2E and S2F). Finally, the increased inhibitory input onto dMSNs in n-3 PUFA deficient animals was further confirmed through an enhancement of extrasynaptic GABA-mediated tonic conductances, which have been demonstrated to strongly modulate neuronal excitability both *ex vivo* and *in vivo* (Borgkvist et al., 2015; Lemos et al., 2016; Maguire et al., 2014). Herein, we found that the effect of gabazine on GABA_A-mediated tonic conductances was slightly more pronounced in dMSNs of n-3 deficient mice (Fig. S2G).

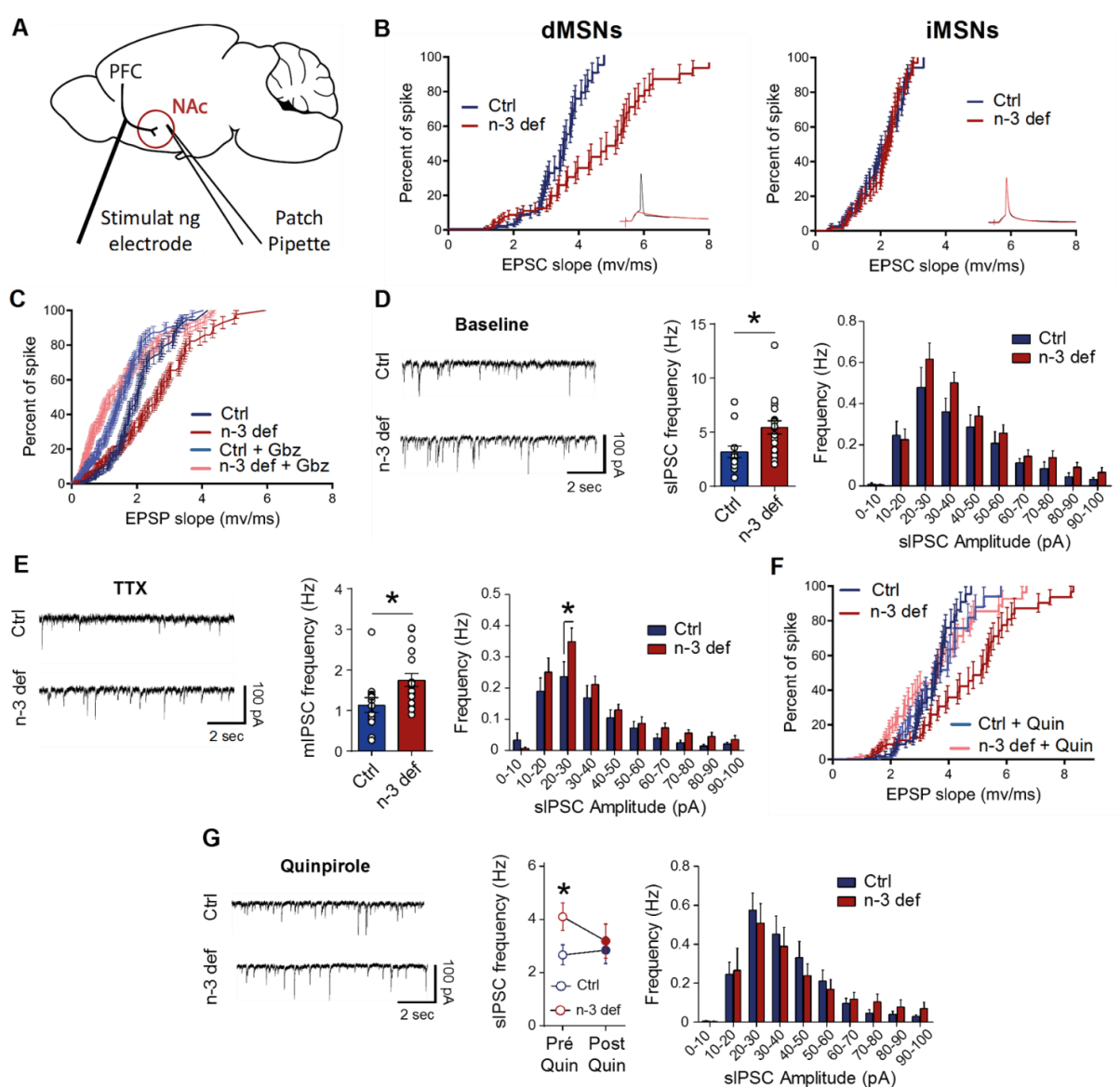


Fig.2: Developmental n-3 PUFA deficiency leads to decreased excitability of medium spiny neurons from the direct pathway (dMSN) through a D2R-dependent increase in GABA transmission.

(A) Schematic representation of a mouse sagittal slice with the patch pipette located in the core part of the nucleus accumbens and the stimulating electrode located on the glutamatergic fibers coming from the cortex that innervate the nucleus accumbens. **(B)** Measure of the E-S coupling in both dMSNs (Ctrl: n=8 and n-3 def: n=11 neurons) and iMSNs (Ctrl: n=8 and n-3 def: n=8 neurons) revealed a significant decrease in excitability in dMSNs (Log-rank test: $\chi^2=14.34$, $p<0.001$), but not iMSNs (Log-rank test: $\chi^2=0.07$, $p>0.05$) in n-3 PUFA deficient mice. **(C)** This effect was abolished by application of the GABAA receptor antagonist Gabazine (Log-rank test for Ctrl vs. n-3 def: $\chi^2=10.7$, $p<0.01$; Log-rank test for the effect of Gabazine in Ctrl: $\chi^2=20.62$, $p<0.001$; Log-rank test for the effect of Gabazine in n-3 def: $\chi^2=56.72$, $p<0.001$; Log-rank test for Ctrl vs. n-3 def post Gabazine: $\chi^2=1.50$, $p>0.05$) (Ctrl: n=14 and n-3 def: n=13 neurons). **(D)** N-3 PUFA deficient animals displayed decrease in spontaneous IPSCs (sIPSC) frequency (t test for total sIPSC frequency: $t(29)=2.67$, $p<0.05$) but not amplitude (Two-Way RM ANOVA for sIPSC Frequency/sIPSC Amplitude: Group effect: $F(1,290)=6.07$, $p<0.05$; Ampl. effect: $F(9,290)=27.7$, $p<0.001$; Interaction: $F(9,290)=0.61$, $p=0.79$) in dMSNs. (left) Representative sIPSC traces, (middle) plot of sIPSC frequencies and (right) plot of sIPSCs frequency/amplitude in dMSNs (Ctrl: n=13 and n-3 def: n=18 neurons). **(E)** Frequency of miniature IPSCs (mIPSCs) measured after application of TTX was decreased (t test for total mIPSC frequency, Ctrl vs. n-3 def: $t(29)=2.53$, $p<0.05$), while amplitude was increased for events of 20-30 pA (Two-Way RM ANOVA for mIPSC Frequency/mIPSC Amplitude: Group effect: $F(1,290)=8.18$, $p<0.01$; Ampl. effect: $F(9,290)=26.02$, $p<0.001$; Interaction: $F(9,290)=0.90$, $p=0.52$). (left) Representative mIPSC traces, (middle) plot of mIPSC frequency and (right) plot of mIPSCs frequency/amplitude in dMSNs (Ctrl: n=13 and n-3 def: n=18 neurons). **(F)** The decrease in E-S coupling in n-3 PUFA deficient animals was abolished by application of the D2 receptor agonist quinpirole (Log-rank test for Ctrl vs. n-3 def: $\chi^2=14.34$, $p<0.001$; Log-rank test for the effect of Quinpirole in Ctrl: $\chi^2=0.95$, $p>0.05$; Log-rank test for the effect of Quinpirole in n-3 def: $\chi^2=12.78$, $p<0.001$ and for Ctrl vs. n-3 def post Quin: $\chi^2=0.59$, $p>0.05$; Quin effect: E-S shift for Ctrl is 0.15 mV ms^{-1} ; E-S shift for n-3 def is -1.53 mV/ms) (Ctrl: n=8 and n-3 def: n=11 neurons). **(G)** The difference in sIPSC frequency was abolished by application of quinpirole (t test for Ctrl vs. n-3 def: $t(15)=2.28$, $p<0.05$; Paired t test for Quin in Ctrl: $t(8)=0.52$, $p=0.62$; Paired t test for Quin in n-3 def: $t(7)=3.62$, $p<0.01$ and t test for Ctrl vs. n-3 def post Quin: $t(15)=0.43$, $p>0.05$) with no effect on sIPSC amplitude (Two-Way RM ANOVA for IPSC Frequency/IPSC Amplitude post Quin: Group effect: $F(1,150)=0.098$, $p>0.05$). (left) Representative sIPSC traces, (middle) sIPSC frequency and (right) plot of sIPSCs frequency/amplitude in dMSNs (Ctrl: n=9 and n-3 def: n=8 neurons). Data are means $\pm$ sem. *Significantly different from Ctrl (* $p<0.05$). Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group.

It has been recently shown that a main GABAergic input onto dMSNs originates from projections of iMSNs and that this inhibitory transmission depends on the activity of dopamine D2 receptors (Dobbs et al., 2016; Lemos et al., 2016). We therefore tested whether the increase in GABA inputs onto dMSNs in n-3 PUFA deficient animals could be reversed by stimulation of D2 receptors. In accordance, application of the D2 receptor full agonist quinpirole normalized both E-S coupling (Fig. 2F) and sIPSCs frequency (Fig. 2G) in dMSNs from n-3 PUFA deficient animals. Altogether, these data suggest that the decreased excitability of dMSNs in n-3 PUFA deficient animals results from enhanced inhibitory inputs from iMSNs.

D2 receptor-dependent transmission is blunted in n-3 PUFA deficient animals.

Since GABA transmission from iMSNs strongly depends on the activity of the dopamine D2 receptor (Dobbs et al., 2016; Kharkwal et al., 2016; Lemos et al., 2016; Liang et al., 2014), we evaluated the integrity of D2-dependent transmission. GTPγS assay on NAc extracts showed no difference in the activation of G proteins at the receptor under stimulation with quinpirole between n-3 PUFA deficient and control animals (Fig. 3A). This suggests that D2-dependent modulation of cAMP signaling is spared under n-3 PUFA deficiency. However, we found a decrease in expression of β-arrestin2, another major effector of the D2 receptor (Beaulieu et al., 2009; Del'Guidice, 2011), as well as a decrease in the basal levels of phosphorylation of GSK3β, a main protein kinase downstream of the D2/β-arrestin2 pathway (Fig. 3B).

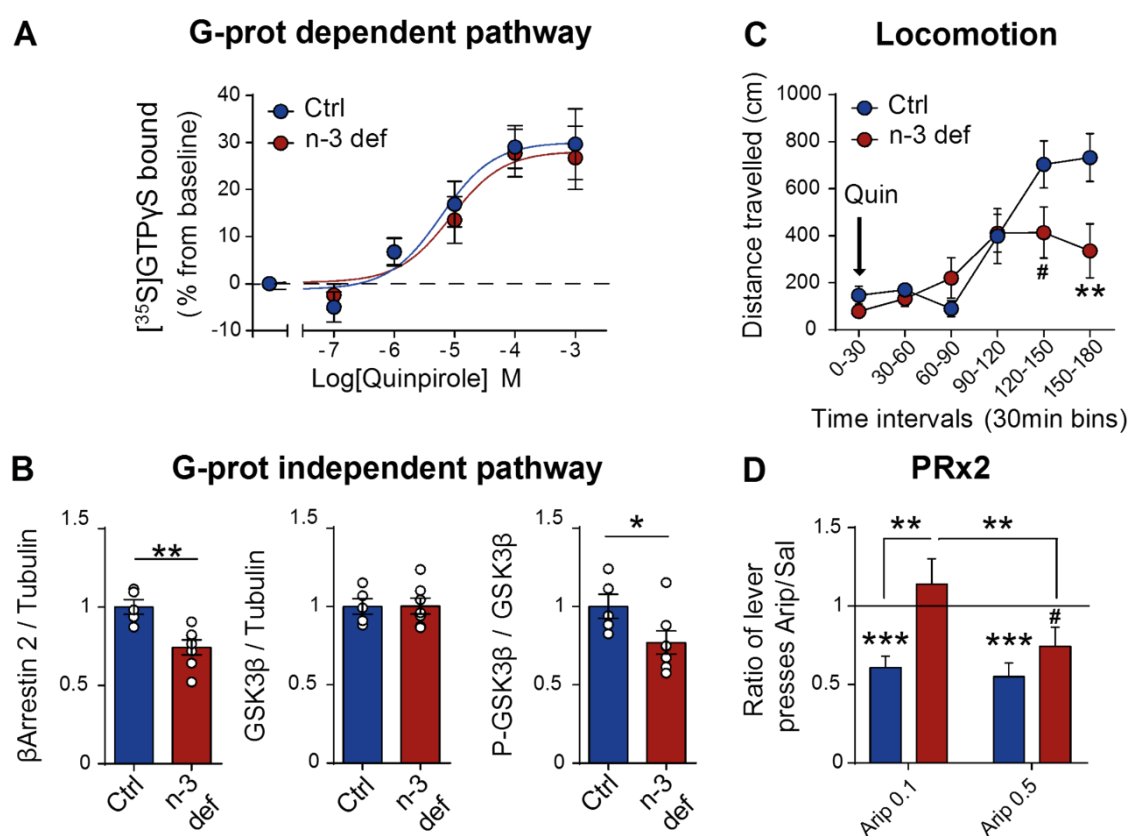


Fig.3: Developmental n-3 PUFA deficiency leads to alteration in D2R-dependent transmission in adulthood.

(A) GTPγS assay in response to quinpirole application on nucleus accumbens membrane extracts revealed no difference between Ctrl and n-3 def animals (Ctrl: $\log\text{EC}_{50} = -5.22 \pm 0.28$, $\text{Emax} = 30.06 \pm 3.47$ %; n-3 def: $\log\text{EC}_{50} = -5.06 \pm 0.29$; $\text{Emax} = 28.15 \pm 3.51$ %; Ctrl: $n=17$, n-3 def: $n=17$). (B) Western blot analyses from nucleus accumbens extracts shows decreased levels of βArrestin2 and phosphorylation of GSK3β in n-3 PUFA deficient animals (Mann-Whitney test for βArrestin2: $p<0.01$, GSK3β: $p>0.05$, P-GSK3β: $p<0.05$; Ctrl, $n=5$, n-3 def: $n=7$). (C) Locomotor response to i.p. administration of the D2R agonist quinpirole (0.5 mg/kg) following repeated administration (1 per day for 7 days) of quinpirole (1 mg/kg) is blunted in n-3 def animals (Two-Way ANOVA: Group effect: $F(1,18)=1.76$, $p>0.05$; Time effect: $F(5,90)=21.87$, $p<0.001$; Interaction: $F(5,90)=5.09$, $p<0.001$; post

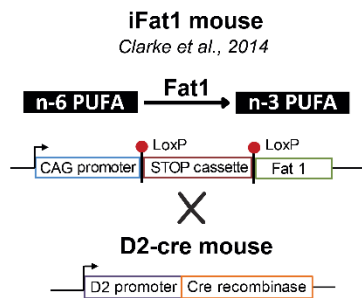
hoc test for 120-150min bins, Ctrl vs. n-3 def: $p < 0.1$;post hoc test for 150-180min bins, Ctrl vs. n-3 def: $p < 0.05$; Ctrl: $n=10$ and n-3 def: $n=10$). **(D)** Ratio of lever presses during the PRx2 task under aripiprazole (0.1 and 0.5 mg/kg) over vehicle i.p. injections reveals that n-3 PUFA deficient animals are partially insensitive to the impairing effect of acute aripiprazole on lever responding (Two-Way RM ANOVA: Group effect: $F(1,19)=6.36$, $p < 0.05$; Drug effect: $F(1,19)=10.93$, $p < 0.01$; Interaction: $F(1,19)=6.12$, $p < 0.05$; post hoc test for Arip 0.1, Ctrl vs. n-3 def: $p < 0.01$;post hoc test for n-3 def, Arip 0.1 vs. Arip 0.5: $p < 0.01$; One sample t test for Ctrl Arip 0.1: $t(10)=5.36$, $p < 0.001$; One sample t test for Ctrl Arip 0.5: $t(10)=5.18$, $p < 0.001$; One sample t test for n-3 def Arip 0.1: $t(9)=0.88$, $p > 0.05$; One sample t test for n-3 def Arip 0.5: $t(9)=2.10$, $p < 0.1$; Ctrl: $n=11$ and n-3 def: $n=10$).

Functionally, the pro-locomotor effect of i.p. injection of the full D2 agonist quinpirole (Akhisaroglu et al., 2005), which is known to depend on postsynaptic D2 receptors in the NAc, was decreased in n-3 PUFA deficient animals (Fig. 3C), supporting an impairment of D2 receptor-dependent signaling. In order to more selectively probe for the integrity of the D2/ β -arrestin2/GSK3 β pathway, we assessed the effect of peripheral administration of aripiprazole, a partial D2 agonist that displays biased antagonistic activity at the D2/ β -arrestin2/GSK3 β pathway (Masri et al., 2008), and that we recently showed to impair performance in motivational tasks (Ducrocq et al., under review ; see Annex 2). N-3 PUFA deficient animals were partially insensitive to the antagonistic effect of aripiprazole on motivational performance (Fig. 3D). This is in accordance with previous data showing that aripiprazole mediates its effects on behavior mostly through its antagonistic activity at the β -arrestin2/GSK3 β pathway of D2 receptor-expressing neurons (Urs et al., 2012) and that knocking out β -arrestin2 in iMSNs – but not dMSNs – leads to similar impairments (Urs et al., 2016). Altogether, these data suggest that the D2/ β -arrestin2/GSK3 β pathway is altered in n-3 PUFA deficient animals.

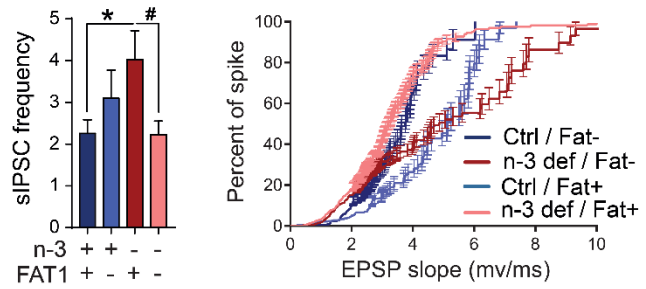
Selective rescue of PUFA levels in iMSNs reverses both dMSNs activity and motivational deficit in n-3 PUFA deficient animals.

We next asked whether preventing n-3 PUFA deficiency in iMSNs selectively could be sufficient to reverse the neurobiological and behavioral alterations we observed in n-3 PUFA deficient animals. To do so, we used the “iFAT1 mouse” a unique transgenic model (Clarke et al., 2014) that allows the cre-dependent expression of the FAT1 enzyme, a desaturase from *c. elegans* that allows the conversion of n-6 PUFAs in n-3 PUFAs by the addition of one insaturation (Fig.S3A). The A2A-cre mouse is the model of choice for cre-dependent recombination in iMSNs selectively. However, the A2A receptor is highly expressed at the periphery, notably in hepatocytes which are involved in the synthesis of LC-PUFAs from precursors (Alchera et al., 2015). Therefore, expression of the FAT1 enzyme by crossing the iFAT1 mouse with A2A-cre line would have resulted in a peripheral rescue of PUFA levels.

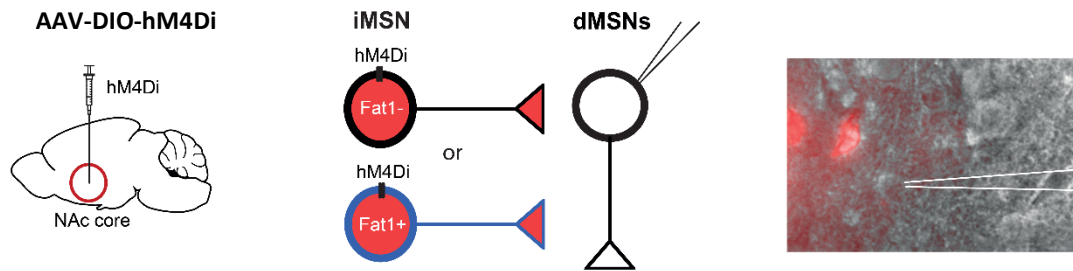
A PUFA rescue in iMSNs



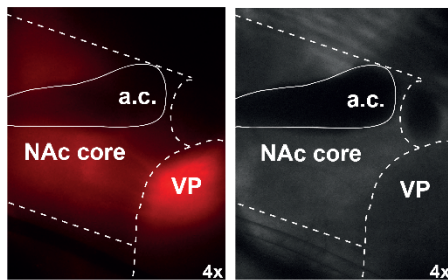
B



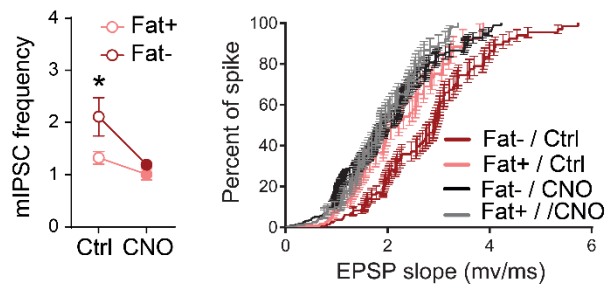
C n-3 PUFA deficient D2-cre / iFAT1 mouse



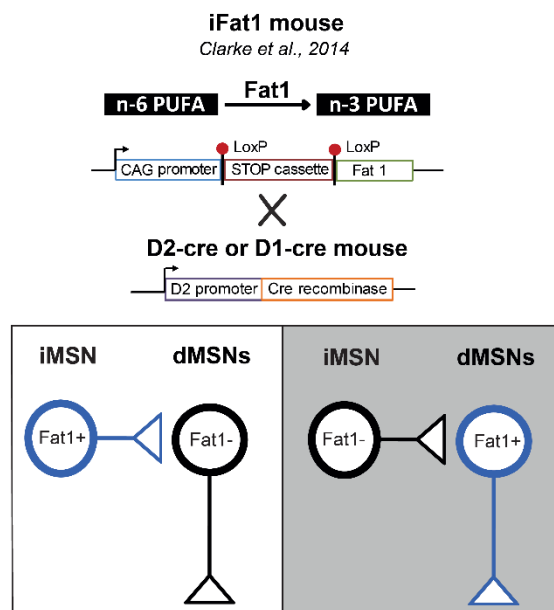
D



E



F PUFA rescue in MSNs



G

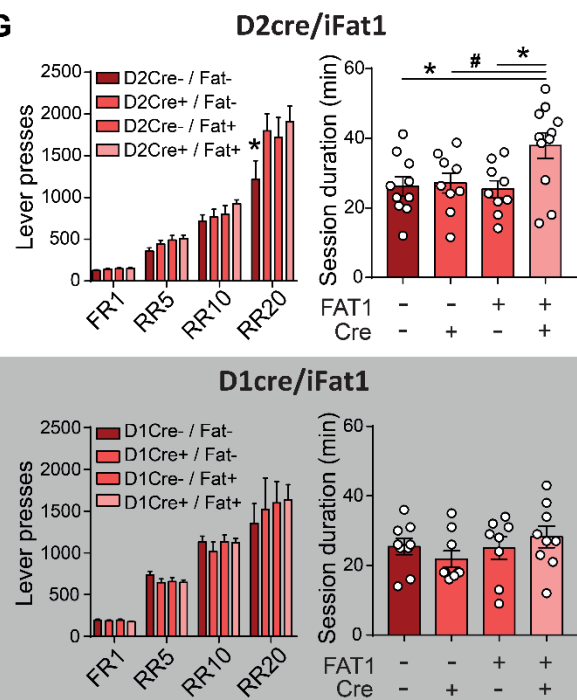


Fig.4: Preventing n-3 PUFA deficiency selectively in D2R-expressing neurons rescues the lateral inhibition of iMSNs onto dMSNs and enhances motivational performance of n-3 PUFA deficient animals.

(A) Schematic representation of the genetic strategy for expression of the FAT1 transgene in D2R-expressing neurons. (B) Expression of FAT1 in D2R-expressing neurons reverses the increase in sIPSC frequency (Two-Way ANOVA: Group effect: $F(1,35)=0.57$, $p>0.05$; FAT1 effect: $F(1,35)=0.63$, $p>0.05$; Interaction: $F(1,35)=4.903$, $p<0.05$; post hoc test for FAT⁻, n-3 def vs. ctrl: $p<0.05$; post hoc test for n-3 def, FAT⁻ vs. FAT⁺: $p<0.1$; Ctrl/Fat⁻: $n=12$, Ctrl/Fat⁺: $n=7$, n-3 def/Fat⁻: $n=13$ and n-3 def/Fat⁺: $n=7$ neurons) and the increase in E-S coupling in MSNs (Log-rank test for n-3 def, Fat⁻ vs. Fat⁺: $\chi^2=41.86$, $p<0.001$; Ctrl/Fat⁻: $n=28$, Ctrl/Fat⁺: $n=26$, n-3 def/Fat⁻: $n=26$ and n-3 def/Fat⁺: $n=27$ neurons). (C) Schematic representation of injection of the double-inverted open-reading frame (DIO) hM4Di-mCherry-carrying viral vector injection in the NAc core of n-3 deficient Drd2-Cre, FAT1⁺ or FAT1⁻ mice (left). This strategy allows restricting the expression of the inhibitory DREADD to D2R-expressing neurons that express (FAT1⁺) or not (FAT1⁻) the FAT1 enzyme (middle) and record non-fluorescent neurons (right), putative dMSNs of the NAc core. (D) Sagittal image showing that viral vector-mediated expression of hM4Di-mCherry is largely restricted to neurons in the NAc core with mCherry-positive terminal fields in the dLVP. (E) Activation of the inhibitory DREADD by CNO application abolished the difference in mIPSC frequency (left; Mann-Whitney test, FAT⁻ vs. FAT⁺: before CNO $p<0.05$, after CNO $p>0.05$; n-3 def/FAT⁻: $n=18$ and n-3 def/FAT⁺: $n=17$ neurons) and E-S coupling (right; Log-rank test, FAT⁻ vs. FAT⁺: before CNO $\chi^2=15.71$, $p<0.001$, after CNO $\chi^2=1.21$, $p>0.05$; CNO effect: FAT⁺: E-S shift is -0.36 mV/ms, FAT⁻: E-S shift is -0.97 mV/ms; n-3 def/FAT⁻: $n=15$ and n-3 def/FAT⁺: $n=10$ neurons) in dMSNs between FAT1⁺ and FAT1⁻ n-3 PUFA deficient animals). (F) Schematic representation of the genetic strategy for expression of the FAT1 transgene in D2R- or D1R-expressing neurons. (G) (Top): Expression of FAT1 in D2R-expressing neurons had no effect on lever pressing during fixed and random ratio tasks (left, FR-RR) in n-3 PUFA deficient animals despite a slight effect of Cre-expression (see table 3) but enhanced session duration in the PRx2 task (right, Two-Way ANOVA: FAT1 effect: $F(1,35)=2.60$, $p>0.05$; Cre effect: $F(1,35)=4.73$, $p<0.05$; Interaction: $F(1,35)=3.55$, $p<0.1$; post hoc test for FAT1⁺/Cre⁺ vs. FAT1⁻/Cre⁻: $p<0.05$; post hoc test for FAT1⁺/Cre⁺ vs. FAT1⁺/Cre⁻: $p<0.05$; post hoc test for FAT1⁻/Cre⁺ vs. FAT1⁻/Cre⁻: $p<0.1$; D2cre-/Fat⁻: $n=10$, D2cre+/Fat⁻: $n=9$, D2cre-/Fat⁺: $n=9$, D2cre+/Fat⁺: $n=11$). (Bottom): Expression of FAT1 in D1R-expressing neurons had no effect on lever pressing during fixed and random ratio tasks (left, FR-RR) (see table 3) nor on session duration in the PRx2 task (Two-Way ANOVA: FAT1 effect: $F(1,31)=0.29$, $p>0.05$; Cre effect: $F(1,31)=0.004$, $p>0.05$; Interaction: $F(1,31)=1.51$, $p>0.05$; All post hoc tests: $p>0.05$; D1cre-/Fat⁻: $n=10$, D1cre+/Fat⁻: $n=10$, D1cre-/Fat⁺: $n=9$, D1cre+/Fat⁺: $n=9$). Data are means $\pm$ sem. # $p<0.1$, * $p<0.05$. Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group, Fat⁺: Fat1 expression, Fat⁻: no expression of Fat1.

Therefore, we crossed iFAT1 mice with D2-cre animals (Fig. 4A), which resulted in a strong expression of the FAT1 transgene in the striatum, as well as a slight, though significant expression in the prefrontal cortex and the hypothalamus – brain regions in which the D2 promoter is known to be active (Beaulieu and Gainetdinov, 2011) – but not in the hippocampus (Fig. S3B). In the striatum, but not the hypothalamus, this resulted in a significant conversion of n-6 PUFAs linolenic acid and arachidonic acid into their n-3 PUFA equivalents alpha-linoleic acid and ecosapentaenoic acid, respectively, (Fig. S3C). Importantly, the PUFA composition of red blood cells was not altered in FAT1⁻ expressing animals, supporting the absence of PUFA conversion in peripheral organs involved in the biosynthesis and/or storage of LC-PUFAs (Fig. S3C).

FAT1 expression in D2-expressing neurons was sufficient to normalize both sIPSCs frequency and E-S coupling of MSNs in n-3 PUFA deficient animals (Fig. 4B). In order to ensure that these effects were due to a selective rescue of the inhibitory input of iMSNs onto dMSNs, we expressed cre-dependent inhibitory DREADDs (hM4DGi) by viral gene transfer in the NAc of n-3 PUFA deficient D2-cre animals expressing (FAT1+), or not (FAT1-), the FAT1 enzyme, and performed patch-clamp recordings of dMSNs (Fig. 4C, D). Application of the DREADD ligand Clozapine-N-Oxide (CNO) had no effect on basal properties or sEPSC frequency of dMSNs (Fig. S3D), but abolished the difference between FAT1+ and FAT1- animals for both mIPSC frequency and E-S coupling of dMSNs (Fig. 4E). These data demonstrate that the decreased excitability of dMSNs under n-3 PUFA deficiency is the direct consequence of an increase in inhibitory projections from iMSNs.

Decreased excitability of dMSNs from the NAc has been shown to result in decreased operant responding in motivational tasks (Natsubori et al., 2017). We therefore reasoned that, since preventing n-3 PUFA decrease in iMSNs selectively is sufficient to restore dMSNs excitability, the same manipulation should allow enhancing performance in motivational tasks. Accordingly, n-3 PUFA deficient animals – but not non-deficient ones - that expressed the FAT1 enzyme in D2-expressing neurons displayed enhanced performance in the progressive ratio task (Fig. 4F, G and Fig. S3E). Importantly, expression of the FAT1 enzyme in dMSNs had no effect (Fig. 4G) and postnatal forebrain-specific expression of FAT1 failed to reverse the motivational deficit in n-3 PUFA deficient animals (Fig. S3E), confirming that the effects of n-3 PUFA deficiency on motivational performance results from perinatal effects.

Altogether, these data demonstrate that the motivational deficits resulting from developmental, whole-body n-3 PUFA deficiency, are a direct consequence of the alteration in PUFA levels in iMSNs.

DISCUSSION

Whole-body decrease in n-3 PUFA levels has been consistently described in MDD, BP and SCZ, three pathologies that share common symptoms, notably an alteration of reward-related processes. Even though these pathologies have been classically considered as distinct, an increasing trend in psychiatry is to favor symptom dimensions, avoiding categorical diagnostic boundaries, in order to identify transdiagnostic markers of common symptoms (Whitton et al., 2015). In this context, our data suggest that the decrease in n-3 PUFA levels could be involved in the etiology of motivational deficits characteristic of the psychopathologies. Indeed, increasing evidence suggests that, rather than just a “loss of pleasure”, anhedonia in patients suffering from MDD could originate from alterations in

reinforcement learning, reward anticipation and willingness to exert efforts to obtain rewards, supporting a deficit in incentive processes (Whitton et al., 2015). Strikingly, individuals with MDD are less willing to exert effort to obtain potentially larger reward in the effort expenditure for rewards task (Treadway et al., 2012), which resembles what we observed in the effort-based choice task in n-3 PUFA deficient animals. Similarly, even though reward sensitivity is rather increased in manic phases of BP, patients in euthymic or depressive states display negative symptoms including avolition (Mancuso et al., 2015; Strauss et al., 2016; Thaler et al., 2013; Whitton et al., 2015). Avolition is also one of the main negative symptoms of SCZ and has been described as resulting from difficulty in representing rewarding experiences accurately (Strauss and Gold, 2012), leading to an inability to mobilize effort effectively (Whitton et al., 2015). The decreased performance of n-3 PUFA deficient animals in 2 motivational tasks, i.e. the progressive ratio paradigm and the effort-based choice task, which resemble tests that are used in the clinic to measure incentive processes, suggests that the lower levels of n-3 PUFAs could participate to the etiology of reward processing symptoms.

The mechanisms behind the whole-body decrease in n-3 PUFAs in psychiatric disorders are unknown. Some studies report a correlation between functional outcomes and dietary n-3 PUFA consumption, but prevalence rates for these diseases as a function of dietary habits seem to be unaffected (Noaghiul and Hibbeln, 2003; Peet, 2004). A recent transcriptomic profiling study revealed a common pattern in fatty acid metabolic pathways in these diseases (Gandal et al., 2018), further supporting an implication of PUFA deficiency in the pathologies. Polymorphisms in several genes involved in PUFA metabolism such as Fatty Acid Binding Proteins (Hamazaki et al., 2016; Iwayama et al., 2010; Mocking et al., 2013) or phospholipases (Nadalin et al., 2008; Nurnberger et al., 2014; Su et al., 2010) have been described, suggesting that genetic predispositions could likely be responsible for n-3 PUFA decrease in psychiatric disorders. However, the causal link between such polymorphisms and the etiology of the diseases remain to be established. Nonetheless, it supports that, if any, the implication of n-3 PUFA deficiency in the psychopathology is likely to have a developmental component – in accordance with the strong developmental origin of these diseases – and could constitute an early biomarker for reward-related symptoms. Strikingly, we show that the deleterious impact of n-3 PUFA deficiency on incentive processes in adulthood has a prenatal/perinatal origin. Further work will be needed to unravel the developmental mechanisms involved in the etiology of such alterations.

The impairment in reward processing in psychiatric disorders has been linked to alterations in dopamine transmission, which has been largely demonstrated to be involved in the modulation of motivation (Berke, 2018; Salamone and Correa, 2012). However, positron Emission tomography (PET) imaging, that allows measuring markers of dopamine transmission, such as receptor availability, dopamine synthesis and release, or transporter binding, so far failed to identify a common alteration

in dopamine transmission. Indeed, such markers seem to be spared in patients with MDD (Cannon et al., 2009; Hirvonen et al., 2011, 2008; Montgomery et al., 2007), while dopaminergic abnormalities in BP have been related to lower dopamine transporter availability (Anand et al., 2011; Whitton et al., 2015), and the most robust finding in SCZ is elevated striatal dopamine levels (Weinstein et al., 2017). However, functional imaging studies have consistently described abnormal reward-related activity of dopaminoceptive regions of the reward system, including the striatum, in patients with MDD (Bress et al., 2013; Pizzagalli et al., 2009), BP (Caseras et al., 2013; Mason et al., 2014) and SCZ (Howes et al., 2009; Morris et al., 2012). Strikingly, in n-3 PUFA deficient animals, we found no difference in markers of dopamine transmission but rather an alteration in the functionality of dopaminoceptive MSN network in the NAc, which has been largely shown to be involved in the modulation of motivation (Carvalho Poyraz et al., 2016; Flanigan and LeClair, 2017; Gallo et al., 2018; Natsubori et al., 2017; Soares-Cunha et al., 2016).

Our data strongly support that n-3 PUFA deficiency enhances the lateral inhibition of iMSNs onto dMSNs in the NAc, resulting in decreased excitability of dMSNs. The functional importance of this lateral connectivity between MSNs in the NAc has been recently unraveled and proposed to be a main mechanism for the control of reward-related behaviors (Burke et al., 2017; Dobbs et al., 2016; Lemos et al., 2016; but see Gallo et al., 2018). Knowing that activation of dMSNs facilitates operant responding in motivational tasks (Natsubori et al., 2017; Soares-Cunha et al., 2016), it is likely that enhanced inhibition from iMSNs onto dMSNs participates to decreased motivational performance in n-3 PUFA deficient animals. Accordingly, preventing n-3 PUFA decrease in D2R-expressing neurons rescued lateral inhibition of iMSNs onto dMSNs, reversed dMSNs excitability and enhanced performance in n-3 PUFA deficient, but not Ctrl, animals. Importantly, preventing n-3 PUFA decrease in D1R-expressing neurons – which includes dMSNs – did not have any effect on motivational performance, further supporting that the enhanced inhibitory output of iMSNs onto dMSNs is a main mechanism responsible for decreased motivation. Another main output of iMSNs is the dLVP and decreased excitability of iMSNs has been shown to enhance motivation through disinhibition of dLVP neuron activity (Gallo et al., 2018). Our preliminary data show that, in n-3 PUFA deficient animals, dLVP neurons receive lower inhibitory inputs (data not shown), going against an implication of MSN projections onto dLVP neurons in the motivational deficit. Altogether, our data suggest that the motivational deficit in n-3 PUFA deficient animals results from enhanced lateral inhibition of iMSNs onto dMSNs of the NAc. Importantly, to our knowledge, this constitutes the first demonstration of a causal link between behavioral alteration and manipulation of PUFA levels in a discrete neuronal population, here the D2R-expressing neurons.

The fact that the manipulation of PUFAs in iMSNs, but not dMSNs, results in functional alterations suggests a unique sensitivity of iMSNs to PUFA levels. One intriguing possibility would be

that dMSNs and iMSNs display distinct lipid composition, making them differentially sensitive to PUFA manipulations. However this is unlikely considering the high similarities between both types of MSNs, despite their output projections. Alternatively, our data suggest that the unique vulnerability of iMSNs could be a consequence of D2R-dependent signaling sensitivity to membrane PUFA manipulations. Studies of the prototypical class A GPCR rhodopsin demonstrate the existence of putative binding sites for the n-3 PUFA DHA (Grossfield et al., 2006; Palczewski et al., 2000; Soubias et al., 2006), allowing the preservation of optimal conformation of the receptor (Sánchez-Martín et al., 2013). Functionally, *in vivo* and *in vitro* experiments demonstrate that decreased DHA levels in phospholipids impair rhodopsin-dependent signaling and visual function (Niu et al., 2004; SanGiovanni and Chew, 2005), suggesting that DHA acts as an allosteric modulator of rhodopsin. Molecular Dynamic (MD)-simulation showed that membrane DHA levels modulate membrane diffusion rate of the D2R (Guixà-González et al., 2016), and we obtained recent data demonstrating that membrane levels in DHA directly influence the activity of the D2R (not shown). Our data reveal that $G_{ai/o}$ protein-dependent signaling is spared in n-3 PUFA deficient animals, though the integrity of the $G_{\beta\gamma}$ component of signaling remains to be explored. However, the decreased expression in β -arrestin2 and phosphorylation levels of GSK3 β , as well as the impaired sensitivity to the β -arrestin-biased D2R ligand aripiprazole suggest that this pathway could be selectively altered in n-3 PUFA deficient animals. Interestingly, it has been recently shown that biasing D2R-dependent signaling towards the β -arrestin2 pathway selectively impacts the activational component of motivation in PRx2 tasks – i.e. the session duration (Donthamsetti et al., 2018). Similarly, whereas lever pressing and breakpoint were spared (data not shown), session duration was selectively decreased in n-3 PUFA deficient animals, further supporting a perturbation of D2R-dependent β -arrestin2 pathway in these animals.

The activity-independent increase in inhibitory transmission from iMSNs onto dMSNs could be explained by an impairment of D2R-dependent signaling onto GABA synaptic release probability (Kharkwal et al., 2016; Lemos et al., 2016; Liang et al., 2014; Tecuapetla et al., 2009). However, this effect is largely mediated by the G protein pathway (Herlitze et al., 1996; Ikeda, 1996), which seems to be spared in n-3 PUFA dependent animals. Alternatively, this effect could result from an increase in the number of GABAergic projections of iMSNs onto dMSNs, related to a developmental effect of n-3 PUFA deficiency on the connectivity of MSNs networks. Even though this is speculative, it has been shown that the activity of D2R during development influences the wiring of MSNs (Cazorla et al., 2014).

Altogether, we demonstrate for the first time that manipulation of PUFA levels in a discrete neuronal population can causally result in behavioral deficit. Our data also support that developmental n-3 PUFA deficiency may be a main vulnerability mechanism for the development of reward processing deficits characteristic of psychiatric disorders such as MDD, BP and SCZ and could therefore

constitute a transdiagnostic marker for these diseases. Further preclinical and clinical research is needed to identify the mechanisms responsible for such alteration in the pathologies in order to confirm the implication of n-3 PUFA deficiency in the etiology of psychiatric symptoms.

MATERIAL AND METHODS

Table reagent or resource (see table 1)

Experimental model and subject details

Mice were housed in groups of 4-10 animals in standard polypropylene cages and maintained in a temperature and humidity-controlled facility under a 12:12 light-dark cycle (8 :00 on) with *ad libitum* access to water and food. All animal care and experimental procedures were in accordance with the INRA Quality Reference System and to french legislations (Directive 87/148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and European (Directive 86/609/EEC). They followed ethical protocols approved by the Region Aquitaine Veterinary Services (Direction Départementale de la Protection des Animaux, approval ID: A33-063-920) and by the animal ethic committee of Bordeaux. Every effort was made to minimize suffering and reduce the number of animals used.

The following mouse lines were used in this study: C57BL/6J from Janvier Laboratories (Robert Janvier, Le Genest St-Isle, France), D1-Cre (MMRC: 029178-UCD, strain code: Tg(Drd1-cre)FK150Gsat/Mmucd), D2-Cre (MMRC: 017263-UCD, strain code: Tg(Drd2-cre)ER44Gsat/Mmucd), CamK2-Cre (MGI: 2181426, strain code: Tg(Camk2a-cre)2Gsc), D1-EGFP (MGI: 3840915, strain code: Tg(Drd1-EGFP)X60Gsat) and iFAT1 (Provided by the Laboratory of Dr. David Ma (Clarke et al., 2014)). Homozygote or heterozygote iFAT1 females were crossed to heterozygote D1-Cre, D2-Cre or CamK2-Cre males in order to generate double transgenic animals and the respective single transgenic and WT controls.

Female C57BL6/J mice were fed with isocaloric diets containing 5% fat with a high (n-3 def diet, see table 2) or low LA/ALA ratio (Ctrl diet, see table 2) across gestation and lactation and offspring were maintained under the same diet after weaning (Delpech et al., 2015; Madore et al., 2014), unless stated otherwise. A third diet, enriched in long chain n-3 PUFAs, was used in the supplementation experiments starting at P21 or P0 (table 2). All experiments were performed in adulthood.

Behavioral procedures

Operant conditioning

Apparatus

The operant chambers (Imétronic, France) had internal dimensions 30x40x36 (cm) and were located in a light- and sound- attenuating cabinet. Each operant chamber had two opaque panels at the right and left walls and two clear Plexiglas panels at the back and front walls and was illuminated throughout all sessions with a houselight located at the top of the chamber. The chambers were equipped with two retractable levers (2x4x1 cm), only one of which was reinforced. Reinforced lever presses were indicated by a brief tone (65 db, 3000 Hz, 200 ms) and a cue light, mounted 8.5 cm above the lever. A drinking trough was positioned 4 cm above the grid floor at equidistance between the two levers. Milk was used as a reward, consisting of 10% sweetened condensed milk dissolved in water (3.25 Kcal/g), which was provided through 15µl drops. The number of presses on the reinforced lever and on the alternative lever were recorded, as well as the number of licks in the full or empty trough.

Procedures

One session (1 hour) was run each day, 5-7 days per week. Animals were food-restricted in order to maintain them at 85-90% of their *ad libitum* weight.

Pavlovian training: During 2-3 sessions the mice were accustomed to the operant box. During these sessions, the milk solution was delivered in the liquid trough at 1 min intervals. Reward was indicated by a brief tone and the illumination of a cue light mounted above the lever.

Fixed ratio training: Following the two habituation sessions, mice were trained to lever respond for the milk solution in 1h sessions under a fixed ratio 1 (FR1) schedule of reinforcement, in which each lever press leads to reward delivery. Sessions began with the illumination of the house light and the insertion of the levers inside the chamber. The animals were exposed to this schedule until achievement of the acquisition criterion of 200 lever responses per session.

Random ratio training: When the animals reached the acquisition criterion as described above, they were shifted to a random ratio (RR) schedule of reinforcement, in which lever-responses were reinforced with a given reward probability in order to increase the motivational demand of the task. The training consisted of three consecutive steps characterized by a different RR value that defined

the probability of reinforcement [specifically RR5 ($p=0.25$); RR 10 ($p=0.1$); RR2 20 ($p=0.05$)]. Condition to move from one ratio to a higher one was the achievement of stable values of lever responses across 2 consecutive sessions.

Progressive ratio testing: In the progressive ratio PRx2 schedule, the number of lever presses required to earn a reward was doubled respective to the previous one obtained. Sessions were considered to be finished when the animal stopped lever-pressing for 3 min, allowing the measurement of the session duration. Mice were tested multiple times in PRx2 with RR20 sessions intercalated between each PR tasks.

Amphetamine and Aripiprazole (prepared as described below) were administered intraperitoneally 10 min before the beginning of the PRx2 test sessions. Amphetamine (Amph ; Merck) was dissolved in NaCl 0.9% at the dose of 0.1mg/kg. Aripiprazole (Arip ; Merck) was dissolved in a mixture of saline (NaCl 0.9%) and cremiphore (2%) at the doses of 0.1 and 0.5 mg/kg. The ratio of lever presses under drugs over lever presses after vehicle injection were measured for each animal and averaged in order to evaluate the effect of the drugs on operant responding.

Concurrent lever pressing/free feeding task: This task was adapted from a procedure designed by John Salamone (Salamone et al., 1991). Briefly, in this effort-based choice task the animals had the choice between lever pressing for the palatable milk reward under a RR20 schedule or consume the freely-available, though less-palatable, regular chow. Total lever presses and amount of concurrent food (mg) consumed were measured. Non-concurrent RR20 were intercalated between each concurrent session.

Licking microstructures

A home-made lickometer was used to record the licking microstructures in response to a palatable solution. The lickometer consisted of a testing chamber (20 cm wide, 30 cm deep, 15 cm tall), a bottle containing the solution connected to a dedicated computer (with a software that recorded the precise timing of each lick). All licks were recorded, and the short response latency provided a precise measure of the onset and offset of licks. Before testing, mice were first habituated to the experimental chamber for 2 days with free access to water during a 30 min-session. On the testing day, water was replaced by 10% sweetened condensed milk and each mouse was placed individually in the chamber for 30 min during which the amount of milk consumed, the number of licks and bursts, the number of licks per burst and burst duration were recorded (a burst is defined by an interlick interval lower than 0.25 seconds between each licks that compose it (Johnson, 2018)).

Spontaneous locomotion

Animals were transferred to small Plexiglas cages (10cm wide, 20cm deep, 12cm tall) equipped with a video tracking system (Smart, Panlab, Barcelona, Spain) allowing the recording of total distance travelled (cm) as a measure of spontaneous locomotor activity in basal condition for one hour. Quinpirole-induced locomotor response was evaluated as described previously (Akhisaroglu et al., 2005). Briefly, animals received 7 i.p. injection of 1mg/kg quinpirole (Quin; Tocris) dissolved in 0.9% saline every 72 hours. Locomotion was immediately measured for 3 hours after the 8th injection of 0.5mg/kg Quin.

Lipids extraction and quantification

Fatty acids extraction and methylation

Mice were dislocated and the striatum, the hypothalamus and the red blood cells were immediately sampled and homogenized in a potter with 2 ml of HCl/MeOH. One ml of hexan was added and the homogenates were then heated up to 103°C during 1h in order to methylate fatty acids. Four ml of distilled H₂O saturated with NaHCO₃ and 4 ml of hexan were then added. Samples were centrifuged 3min at 3000 rpm. The hexanic superior phase containing the fatty acid methyl esters was taken and transferred to an Eppendorf and evaporated under nitrogen. The fatty acid methyl esters were then solubilized in 1 ml chloroform and stored at -20°C.

Gas chromatography / mass spectrometry analysis:

Briefly, fatty acid methyl esters were analyzed in the CSGA (INRA, Dijon, France) on a Hewlett-Packard 5890 series II gas chromatograph equipped with a split/splitless injector, a flame ionization detector (Palo Alto, CA, USA), and a CPSil88-silica capillary column (100m × 0.25mm i.d., film thickness 0.20µm, Varian, Les Ulis, France). Injector and detector were maintained at 250°C and 280°C, respectively. Hydrogen was used as a carrier gas (inlet pressure 210 kPa). The oven temperature was fixed at 60°C for 1min, increased to 85°C at a rate of 3°C/min and then to 190°C at a rate of 20°C/min and left at this temperature for 65min. Fatty acid methyl esters were identified by comparing with commercial standards. Cholesterol was measured on the same samples by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) method (Edwards et al., 2011; Gambert et al., 2017).

Slice preparation and whole-cell patch clamp recording

Mice were anaesthetized with isoflurane and dislocated. The brain was quickly removed and sagittal slices (350 μ m) were prepared with a vibratome (VT1000S, Leica) in 4°C artificial cerebrospinal fluid (aCSF) containing (in mM) 125 NaCl, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 25 glucose and 1.25 pyruvate (oxygenated with 95% O₂/5% CO₂). After 60 min of recovery, slices were transferred to a recording chamber and perfused continuously at $\approx$ 1-1.5 mL/min with oxygenated ACSF, containing (in mM) 125 NaCl, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂ and 25 glucose at room temperature. Cells were visualized with a water-immersion objective on an upright fluorescent microscope (Eclipse E600FN; Nikon Instruments) equipped with infrared-differential interference contrast video microscopy and epifluorescence. Patch pipettes (3-6 M Ω) were pulled from borosilicate glass (BF-150-86-10; Sutter Instruments) with a micropipette horizontal puller (P-97, Sutter Instruments) and filled with internal solutions.

Electrophysiological recordings were made at room temperature using a MultiClamp700B amplifier (Molecular Devices) and acquired using a Digidata 1440A digitizer (Molecular Devices), sampled at 20 kHz for current clamp and 200 KHz for voltage-clamp recordings, and filtered at 1 kHz. All data acquisitions were performed using pCLAMP 10.7 software (Molecular Devices). Stimulation of fibers from the frontal cortex was performed with a stimulating electrode (bipolar concentric electrode from Phymep and stimulator A365, World Precision Instruments). Only cells that maintained a stable access resistance (<30M Ω , no compensation) throughout the entire recording were included in analyses. In D1-EGFP mice, GFP-positive and negative MSNs were recording within the NAc core. For the pharmacogenetics experiments (D2-cre mice), recordings were restricted to mcherry-negative MSNs (putative dMSNs).

Cesium-chloride internal solution which consisted of (in mM) 150 CsCl, 2 MgCl₂, 1 EGTA, 2 Na₂-ATP, 0.2 Na-GTP, 0.2 cAMP, 10 HEPES, 0.2% neurobiotin pH 7.35 was used to record GABA-mediated spontaneous inhibitory post-synaptic currents (sIPSC). They were recorded in the presence of 10 μ M CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione, Merck) and 50 μ M D-AP5 (D-2-amino-5-phosphonovalerate, Tocris) to block AMPA and NMDA receptors, respectively. When appropriate, the voltage-gated sodium channel antagonist tetrodotoxin (TTX, 1 μ M, Tocris) was added to the perfusing solution in order to isolate miniature inhibitory postsynaptic currents (mIPSC) and Gabazine (Gbz, 5 μ M, Tocris) was used in order to measure GABA_A receptors-mediated tonic inhibition. In these cases, neurons were voltage clamped at -70 mV.

For recordings of basic intrinsic properties and EPSP/Spike coupling, we used the potassium-gluconate internal solution which consisted of (in mM) 128 KGlu, 20 NaCl, 1 MgCl₂, 1 EGTA, 0.3 CaCl₂, 2 Na₂-ATP, 0.3 Na-GTP, 0.2 cAMP, 10 HEPES and 0.2% biocytine, pH 7.35. To record basic intrinsic properties of MSNs, cells were held in current-clamp mode in the absence of any current injections. A series of depolarizing current steps starting at -150 pA with 10 pA increment were then applied. For the spontaneous excitatory post-synaptic currents (EPSCs) recordings, neurons were clamped at -60mV. For the EPSP/Spike (E-S) coupling protocol, neurons were current clamped at -60 mV. The intensity of stimulation applied on cortical afferences was from 100µA to 2000µA. For E-S coupling, the firing probability was plotted as a function of the EPSP slope based on a previously published study (Campanac and Debanne, 2008). EPSP slopes measured during the first 2.5ms and the percentage of spikes were determined by establishing a survival curve where, for each measured slope, a spike is considered as an event. The E-S shift for a firing probability of 50% was also analyzed to evaluate the drugs effect (Staff and Spruston, 2003). Data were analyzed offline using Clampfit (Molecular Devices).

For pharmacological experiments, baseline responses were recorded and drugs were bath applied for 5 min (TTX 1µM to block neuronal activity, Gbz 5 µM to block inhibitory currents mediated by GABA_A receptors; Quin [10µM, Tocris] to activate dopamine D2 receptors and Clozapine-N-Oxide [CNO, 10µM, Enzo] to activate hM4Di receptors).

Stereotaxic Surgeries for microdialysis

Mice were anesthetized with urethane (1 g/kg, i.p.) and placed in a stereotaxic apparatus (RWD life science) under body-temperature control. The probes (1 mm-long membranes, CMA 11, Phymep, France) were stereotaxically implanted into the left ventral striatum (vStr, bregma: 1.54 mm, lateral: 0.8 mm lateral, ventral: -4.7 mm ; Paxinos and Franklin, 2013). The probe was connected to an infusion pump and perfused with Ringer's solution at 1µl/min (NaCl 142 mM, KCl 3.9 mM, CaCl₂ 1.2 mM, MgCl₂ 1 mM, Na₂HPO₄ 1.35 mM, NaH₂PO₄ 0.3 mM ; pH=7.35). The dialysates were collected at 20-min intervals after a 60 min washout period. The average concentration of dopamine in the first three dialysate samples was taken as baseline dopamine levels, followed by amphetamine injection (Amph 1mg/kg, i.p. ; Merck). Four more samples were then collected for a total of 2h and 20min of dialysate collection. The mice were sacrificed and the brains collected for further histological verification of the probe implantation.

High-Performance Liquid Chromatography

The dialysate samples were injected into a high-performance liquid chromatograph equipped with a 5 μ m C18, 3 x 100 mm silica column (ACE, AIT, France) and a DECADE II detector (Antec Leyden, The Netherlands) to quantify dopamine. The mobile phase, consisting of 0.1 M acetate de sodium, 0.1 M citric acid, 1 M diéthylamine, 1.4 mM octanesulfonic acid and 0.1 mM EDTA, was pumped at 0.3 mL/min (Dionex SA, Voisins-Le-Bretonneux, France) through oxidation potential of the electrochemical detector (Decade 2, Antec, France) set at 600 mV. Signals were recorded and quantified with ChromeleonTM chromatography data system (Dionex SA, Voisins-Le-Bretonneux, France). DA concentration was calculated relative to a daily-injected standard. Results were expressed as a percentage of dopamine from baseline for each mouse.

Western blot

Mice were dislocated and the brains were quickly removed and snap-frozen in isopentane (Merck) on dry ice and stored at -80°C. Nucleus accumbens samples were punched (No.18035-01, Fine Science Tools) from 200 μ m frozen slices in a cryostat.

Samples were homogenized in 80 μ l of denaturing buffer (DTT 2 mM, SDS 20%) containing protease and phosphatase inhibitors (No.13393126, Fisher Scientific) by a brief sonication. Protein content was determined by using the protein quantitation kit MicroBC assay (No.UP75860A, Interchim) according to the manufacturer's protocol (Interchim) and samples were then denatured at 90°C for 5 min, except for analysis of the D2 receptor for which denaturation was performed at room temperature.

Equal quantities of proteins (10 μ g/well) were separated by electrophoresis onto 10-12% polyacrylamide gels and then transferred on nitrocellulose membranes (Amersham Protan Premium 0.2 μ m). Membranes were saturated by incubation with 5% milk in Tris-Buffered Saline (TBS) and Tween 0.1% (Tris/HCl pH 7.5, NaCl 100 mM, Tween-20 0.1%) for 1h. Blots were probed overnight at 4°C with primary antibodies (1:1000 rabbit anti-D2R, 1:1000 rat anti-D1R, 1:1000 rabbit anti-DAT, 1:5000 mouse anti-TH, 1:700 rabbit anti- β Arr2, 1:1000 rabbit anti-GSK3 β , 1:1000 rabbit anti-P-GSK3 β , 1:10000 mouse anti-tubuline, 1:5000 rabbit anti-GAPDH ; see table 1). After washes in TBS-Tween, membranes were incubated with the secondary antibody coupled to Horse Radish Peroxidase (HRP, 1/5000, Jackson ImmunoResearch) diluted in 5% milk in TBS-Tween, for 1h at room temperature. Membranes were washed and the complex was revealed with a West Dura Extended Duration Substrate (N°34075, ThermoFisher Scientific). Optical density capture of the signal was performed with the ChemidocMP imaging system (BioRad) and intensity of the signal was quantified using the Image Lab 5.2.1 software (BioRad).

Quantitative real-time PCR (q-PCR)

Prefrontal cortex, thalamus, hippocampus, striatum, liver, pancreas and peri-gonadal fat tissues samples were homogenized in Tri-reagent (Euromedex, France) and RNA was isolated using a standard chloroform/isopropanol protocol (Chomczynski and Sacchi, 2006). RNA was processed and analyzed following an adaptation of published methods (Bustin et al., 2009). cDNA was synthesized from 2 µg of total RNA using RevertAid Premium Reverse Transcriptase (Fermentas) and primed with oligo-dT primers (Fermentas) and random primers (Fermentas). QPCR was performed using a LightCycler® 480 Real-Time PCR System (Roche, Meylan, France). QPCR reactions were performed in duplicate for each sample, using transcript-specific primers, cDNA (4 ng) and LightCycler 480 SYBR Green I Master (Roche) in a final volume of 10 µl. The PCR data were exported and analyzed in an informatics tool (Gene Expression Analysis Software Environment) developed at the NeuroCentre Magendie (Bordeaux, France). For the determination of the reference gene, the Genorm method was used (Livak and Schmittgen, 2001). Relative expression analysis was corrected for PCR efficiency and normalized against two reference genes. The glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and peptidylprolyl isomerase A (Ppia) genes were used as reference genes (among a total of 12 candidates). The relative level of expression was calculated using the comparative ($2^{-\Delta\Delta CT}$) method (3). Primers sequences are reported in supplementary table 1.

Stereotaxic Surgeries for viral injections

Stereotaxic injections of viral vectors were performed with a stereotaxic apparatus (RWD life science) under constant isoflurane anesthesia and i.p. buprenorphine and tolfedine for analgesia and inflammation. Mice were injected bilaterally with AAV-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mCherry (0.5µl at titer > 4×10^{12} vg/ml; Cat.No.: 44362-AAV8, AddGene) in the Nucleus accumbens core (NAc core, bregma: 1.6 mm, lateral: 1 mm, ventral: -4mm; Paxinos and Franklin, 2013) using a 10 µL Hamilton syringe (Hamilton) and an ultra-micro pump (UMP3, World Precision Instruments, USA) at 150 nL/min. The injection needle was withdrawn 5 min after the end of the infusion. The incision was closed with a suture and the animal was kept on a heating pad until recovery. Experiments were performed 5-8 weeks after AAV stereotaxic injection. Injection sites were confirmed in all animals by preparing sagittal sections (350µm) for electrophysiological experiments.

[35S]GTPγS assay

Cell Membrane Microarray development

Microarrays were composed of a collection of membrane homogenates isolated from the NAc of adult mice exposed to Ctrl diet (n=17) or n-3 deficient diet (n=17) and from rat cerebral cortex as positive control. Briefly, tissue samples were homogenized using a Teflon-glass grinder (Heidolph RZR 2020) and a disperser (Ultra-Turrax® T10 basic, IKA) in 20 volumes of homogenized buffer (1 mM EGTA, 3 mM MgCl₂, and 50 mM Tris-HCl, pH 7.4) supplemented with 250 mM sucrose. The crude homogenate was subjected to a 3,000 rpm centrifugation (Allegra™ X 22R centrifuge, Beckman Coulter) for 5 min at 4°C, and the resultant supernatant was centrifuged at 14,000 rpm (Microfuge® 22R centrifuge, Beckman Coulter) for 15 min (4 °C). The pellet was washed in 20 volumes of homogenized buffer and re-centrifuged under the same conditions. The homogenate aliquots were stored at -80 °C until they were used. Protein concentration was measured by the Bradford method and adjusted to the required concentrations. Microarrays were fabricated by a non-contact microarrayer (Nano_plotter NP2.1) placing the cell membrane homogenates (25 or 10 drops/spot) into microscope glass slides treated using a proprietary technology, which enables the immobilization of cell membranes to supports preserving the structure and functionality of their proteins (EP 2048534 A4).

[35S]GTPγS autoradiography

[35S]GTPγS binding studies were carried out according to the patented methodology for the screening of molecules that act through G protein-coupled receptors using Cell Membrane Microarrays (European Patent 1930727 B1). Briefly, Cell Membrane Microarrays were dried 20 min at room temperature (r.t.), then they were incubated in assay buffer (50 mM Tris-Cl; 1 mM EGTA; 3 mM MgCl₂; 100 mM NaCl; 0,5% BSA; pH 7,4) in the presence or absence of 50 μM GDP and/or 100 μM quinpirole for 15 min at r.t.. Microarrays were transferred into assay buffer containing 50 μM GDP and 0.1 nM [35S]GTPγS, with and without the dopamine D2 agonist, quinpirole, at 100 μM and incubated at 30°C for 30 min. Non-specific binding was determined with GTPγS (10 μM). Finally, microarrays, together with [35S]-standards, were exposed to films, developed, scanned and quantified using the Mapix software.

Quantification and statistical analysis

Student's t tests (unpaired and paired) or equivalent non-parametric tests when normality failed (Mann-Whitney and Wilcoxon matched-pairs signed rank test) were used when two groups were

compared. Welch's correction was applied on unpaired t-test when variances were not shown as equal. One sample t test was used to evaluate the effect of drugs on a variable before and after injection (Amph PRx2, Arip PRx2 and Gabazine tonic inhibition). Log rank Mantel Cox test was used to compare survival curves obtained from the E-S coupling experiments. Two-way ANOVA test was used when 2 factors were present (Two-way repeated measure ANOVA when one of the factors was a repeated measure). Bonferroni's post hoc test was applied when ANOVA showed a significant interaction or a significant main effect. All statistical data were obtained using GraphPad Prism 7 (Graphpad Software). Statistical significance was [#] p<0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001. All data are presented as means ± SEM. Details of the statistical analysis per figure are summarized in Tables 3 and 4 (main and supplemental figures respectively).

REFERENCES

- Akhisaroglu, M., Kurtuncu, M., Manev, H., and Uz, T. (2005). Diurnal rhythms in quinpirole-induced locomotor behaviors and striatal D2/D3 receptor levels in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 80, 371–377.
- Alchera, E., Imarisio, C., Mandili, G., Merlin, S., Chandrashekar, B.R., Novelli, F., Follenzi, A., and Carini, R. (2015). Pharmacological Preconditioning by Adenosine A2a Receptor Stimulation: Features of the Protected Liver Cell Phenotype. *BioMed Research International* 2015, 1–9.
- Amminger, G.P., Schäfer, M.R., Schlögelhofer, M., Klier, C.M., and McGorry, P.D. (2015). Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications* 6.
- Anand, A., Barkay, G., Dziedzic, M., Albrecht, D., Karne, H., Zheng, Q.-H., Hutchins, G.D., Normandin, M.D., and Yoder, K.K. (2011). Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder: Striatal DAT in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 13, 406–413.
- Appleton, K.M., Sallis, H.M., Perry, R., Ness, A.R., and Churchill, R. (2015). Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Bazinet, R.P., and Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 15, 771–785.
- Beaulieu, J.-M., Gainetdinov, R.R., and Caron, M.G. (2009). Akt/GSK3 Signaling in the Action of Psychotropic Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 49, 327–347.
- Beltz, B.S., Tlustý, M.F., Benton, J.L., and Sandeman, D.C. (2007). Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neuroscience Letters* 415, 154–158.
- Berke, J.D. (2018). What does dopamine mean? *Nature Neuroscience* 21, 787–793.
- Bondi, C.O., Taha, A.Y., Tock, J.L., Totah, N.K.B., Cheon, Y., Torres, G.E., Rapoport, S.I., and Moghaddam, B. (2014). Adolescent Behavior and Dopamine Availability Are Uniquely Sensitive to Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency. *Biological Psychiatry* 75, 38–46.
- Borgkvist, A., Avegno, E.M., Wong, M.Y., Kheirbek, M.A., Sonders, M.S., Hen, R., and Sulzer, D. (2015). Loss of Striatonigral GABAergic Presynaptic Inhibition Enables Motor Sensitization in Parkinsonian Mice. *Neuron* 87, 976–988.
- Bress, J.N., Foti, D., Kotov, R., Klein, D.N., and Hajcak, G. (2013). Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls: Feedback negativity predicts depression. *Psychophysiology* 50, 74–81.
- Burke, D.A., Rotstein, H.G., and Alvarez, V.A. (2017). Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron* 96, 267–284.
- Bustin, S.A., Benes, V., Garson, J.A., Hellemans, J., Huggett, J., Kubista, M., Mueller, R., Nolan, T., Pfaffl, M.W., Shipley, G.L., et al. (2009). The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. *Clinical Chemistry* 55, 611–622.
- Calderon, F., and Kim, H.-Y. (2004). Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry* 90, 979–988.
- Campanac, E., and Debanne, D. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a learning rule for dendritic integration in rat CA1 pyramidal neurons: STDP and plasticity of dendritic integration. *The Journal of Physiology* 586, 779–793.
- Cannon, D.M., Klaver, J.M., Peck, S.A., Rallis-Voak, D., Erickson, K., and Drevets, W.C. (2009). Dopamine Type-1 Receptor Binding in Major Depressive Disorder Assessed Using Positron Emission Tomography and [11C]NNC-112. *Neuropsychopharmacology* 34, 1277–1287.
- Carvalho Poyraz, F., Holzner, E., Bailey, M.R., Meszaros, J., Kenney, L., Kheirbek, M.A., Balsam, P.D., and Kellendonk, C. (2016). Decreasing Striatopallidal Pathway Function Enhances Motivation by Energizing the Initiation of Goal-Directed Action. *Journal of Neuroscience* 36, 5988–6001.
- Caseras, X., Lawrence, N.S., Murphy, K., Wise, R.G., and Phillips, M.L. (2013). Ventral Striatum Activity in Response to Reward: Differences Between Bipolar I and II Disorders. *American Journal of Psychiatry* 170, 533–541.

- Cazorla, M., de Carvalho, F.D., Chohan, M.O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S.E., Moore, H., and Kellendonk, C. (2014). Dopamine D2 Receptors Regulate the Anatomical and Functional Balance of Basal Ganglia Circuitry. *Neuron* 81, 153–164.
- Chalon, S. (2006). Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75, 259–269.
- Chen, A.T., Chibnall, J.T., and Nasrallah, H.A. (2015). A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry* 27, 289–296.
- Chomczynski, P., and Sacchi, N. (2006). The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction: twenty-something years on. *Nature Protocols* 1, 581–585.
- Clarke, S.E., Kang, J.X., and Ma, D.W.L. (2014). The iFat1 transgene permits conditional endogenous n-3 PUFA enrichment both in vitro and in vivo. *Transgenic Research* 23, 489–501.
- Clayton, E.H., Hanstock, T.L., Hirneth, S.J., Kable, C.J., Garg, M.L., and Hazell, P.L. (2008). Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Blood of Children and Adolescents with Juvenile Bipolar Disorder. *Lipids* 43, 1031–1038.
- Conklin, S.M., Runyan, C.A., Leonard, S., Reddy, R.D., Muldoon, M.F., and Yao, J.K. (2010). Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82, 111–119.
- Daoudal, G. (2003). Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms. *Learning & Memory* 10, 456–465.
- Del’Guidice, T. (2011). Role of beta-arrestin 2 downstream of dopamine receptors in the basal ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy* 5.
- Delpech, J.-C., Thomazeau, A., Madore, C., Bosch-Bouju, C., Larrieu, T., Lacabanne, C., Remus-Borel, J., Aubert, A., Joffre, C., Nadjjar, A., et al. (2015). Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. *Neuropsychopharmacology* 40, 2774–2787.
- Dobbs, L.K., Kaplan, A.R., Lemos, J.C., Matsui, A., Rubinstein, M., and Alvarez, V.A. (2016). Dopamine Regulation of Lateral Inhibition between Striatal Neurons Gates the Stimulant Actions of Cocaine. *Neuron* 90, 1100–1113.
- Donthamsetti, P., Gallo, E.F., Buck, D.C., Stahl, E.L., Zhu, Y., Lane, J.R., Bohn, L.M., Neve, K.A., Kellendonk, C., and Javitch, J.A. (2018). Arrestin recruitment to dopamine D2 receptor mediates locomotion but not incentive motivation. *Molecular Psychiatry*.
- Edwards, S.H., Kimberly, M.M., Pyatt, S.D., Stribling, S.L., Dobbin, K.D., and Myers, G.L. (2011). Proposed Serum Cholesterol Reference Measurement Procedure by Gas Chromatography-Isotope Dilution Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* 57, 614–622.
- Flanigan, M., and LeClair, K. (2017). Shared Motivational Functions of Ventral Striatum D1 and D2 Medium Spiny Neurons. *The Journal of Neuroscience* 37, 6177–6179.
- Gallo, E.F., Meszaros, J., Sherman, J.D., Chohan, M.O., Teboul, E., Choi, C.S., Moore, H., Javitch, J.A., and Kellendonk, C. (2018). Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nature Communications* 9.
- Gambert, S., Gabrielle, P.-H., Masson, E., Leger-Charnay, E., Ferrer, A., Vannier, A., Gendrault, C., Lachot, M., Creuzot-Garcher, C., Bron, A., et al. (2017). Cholesterol metabolism and glaucoma: Modulation of Muller cell membrane organization by 24S-hydroxycholesterol. *Chemistry and Physics of Lipids* 207, 179–191.
- Gandal, M.J., Haney, J.R., Parikshak, N.N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., Schork, A.J., Appadurai, V., Buil, A., Werge, T.M., et al. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* 359, 693–697.
- Green, P., Glozman, S., Kamensky, B., and Yavin, E. (1999). Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids. The preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.* 40, 960–966.

- Grossfield, A., Feller, S.E., and Pitman, M.C. (2006). A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by -3 polyunsaturated lipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 4888–4893.
- Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., Drago, F., and Caraci, F. (2014). Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 9, e96905.
- Guixà-González, R., Javanainen, M., Gómez-Soler, M., Cordobilla, B., Domingo, J.C., Sanz, F., Pastor, M., Ciruela, F., Martínez-Seara, H., and Selent, J. (2016). Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Scientific Reports* 6.
- Hamazaki, K., Maekawa, M., Toyota, T., Iwayama, Y., Dean, B., Hamazaki, T., and Yoshikawa, T. (2016). Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case–control study. *Schizophrenia Research* 171, 225–232.
- Herlitze, S., Garcia, D.E., Mackie, K., Hille, B., Scheuer, T., and Catterall, W.A. (1996). Modulation of Ca²⁺ channels $\beta\gamma$ G-protein py subunits. *Nature* 380, 258–262.
- Hirvonen, J., Karlsson, H., Kajander, J., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., Någren, K., Salminen, J.K., and Hietala, J. (2008). Striatal dopamine D2 receptors in medication-naïve patients with major depressive disorder as assessed with [¹¹C]raclopride PET. *Psychopharmacology* 197, 581–590.
- Hirvonen, J., Hietala, J., Kajander, J., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., Salminen, J.K., Någren, K., Aalto, S., and Karlsson, H. (2011). Effects of antidepressant drug treatment and psychotherapy on striatal and thalamic dopamine D_{2/3} receptors in major depressive disorder studied with [¹¹C]raclopride PET. *Journal of Psychopharmacology* 25, 1329–1336.
- Hoen, W.P., Lijmer, J.G., Duran, M., Wanders, R.J.A., van Beveren, N.J.M., and de Haan, L. (2013). Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 207, 1–12.
- Howes, O.D., Egerton, A., Allan, V., McGuire, P., Stokes, P., and Kapur, S. (2009). Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr. Pharm. Des.* 15, 2550–2559.
- Igarashi, M., Ma, K., Gao, F., Kim, H.-W., Greenstein, D., Rapoport, S.I., and Rao, J.S. (2010). Brain lipid concentrations in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 44, 177–182.
- Ikeda, S.R. (1996). Voltage-dependent modulation of N-type calcium channels by G-protein β subunits. *Nature* 380, 255–258.
- Iwayama, Y., Hattori, E., Maekawa, M., Yamada, K., Toyota, T., Ohnishi, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Kikuchi, M., et al. (2010). Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (*FABP*) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 153B, 484–493.
- Johnson, A.W. (2018). Characterizing ingestive behavior through licking microstructure: Underlying neurobiology and its use in the study of obesity in animal models. *International Journal of Developmental Neuroscience* 64, 38–47.
- Kharkwal, G., Radl, D., Lewis, R., and Borrelli, E. (2016). Dopamine D2 receptors in striatal output neurons enable the psychomotor effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 11609–11614.
- Lafourcade, M., Larrieu, T., Mato, S., Duffaud, A., Sepers, M., Matias, I., De Smedt-Peyrusse, V., Labrousse, V.F., Bretillon, L., Matute, C., et al. (2011). Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nature Neuroscience* 14, 345–350.
- Lalovic, A., Levy, E., Canetti, L., Sequeira, A., Montoudis, A., and Turecki, G. (2007). Fatty acid composition in postmortem brains of people who completed suicide. *J Psychiatry Neurosci* 32, 363–370.
- Larrieu, T., Madore, C., Joffre, C., and Layé, S. (2012). Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *Journal of Physiology and Biochemistry* 68, 671–681.

- Larrieu, T., Hilal, L.M., Fourrier, C., De Smedt-Peyrusse, V., Sans N, Capuron, L., and Layé, S. (2014). Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Translational Psychiatry* 4, e437–e437.
- Lemos, J.C., Friend, D.M., Kaplan, A.R., Shin, J.H., Rubinstein, M., Kravitz, A.V., and Alvarez, V.A. (2016). Enhanced GABA Transmission Drives Bradykinesia Following Loss of Dopamine D2 Receptor Signaling. *Neuron* 90, 824–838.
- Liang, J., Marty, V.N., Mulpuri, Y., Olsen, R.W., and Spigelman, I. (2014). Selective modulation of GABAergic tonic current by dopamine in the nucleus accumbens of alcohol-dependent rats. *Journal of Neurophysiology* 112, 51–60.
- Lin, P.-Y., Huang, S.-Y., and Su, K.-P. (2010). A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry* 68, 140–147.
- Livak, K.J., and Schmittgen, T.D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods* 25, 402–408.
- Madore, C., Nadjar, A., Delpech, J.-C., Sere, A., Aubert, A., Portal, C., Joffre, C., and Layé, S. (2014). Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. *Brain, Behavior, and Immunity* 41, 22–31.
- Maekawa, M., Watanabe, A., Iwayama, Y., Kimura, T., Hamazaki, K., Balan, S., Ohba, H., Hisano, Y., Nozaki, Y., Ohnishi, T., et al. (2017). Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Translational Psychiatry* 7, e1229.
- Maguire, E.P., Macpherson, T., Swinny, J.D., Dixon, C.I., Herd, M.B., Belelli, D., Stephens, D.N., King, S.L., and Lambert, J.J. (2014). Tonic Inhibition of Accumbal Spiny Neurons by Extrasynaptic $\alpha 4\beta\delta$ GABA_A Receptors Modulates the Actions of Psychostimulants. *The Journal of Neuroscience* 34, 823–838.
- Mancuso, S.G., Morgan, V.A., Mitchell, P.B., Berk, M., Young, A., and Castle, D.J. (2015). A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord* 172, 30–37.
- Mason, L., O’Sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R.P., and El-Deredy, W. (2014). Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain* 137, 2346–2355.
- Masri, B., Salahpour, A., Didriksen, M., Ghisi, V., Beaulieu, J.-M., Gainetdinov, R.R., and Caron, M.G. (2008). Antagonism of dopamine D2 receptor/ -arrestin 2 interaction is a common property of clinically effective antipsychotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 13656–13661.
- McGorry, P.D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H.P., Schäfer, M.R., Mossaheb, N., Schlögelhofer, M., Smesny, S., Hickie, I.B., Berger, G.E., et al. (2017). Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 74, 19.
- McNamara, R.K., Hahn, C.-G., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Stanford, K.E., and Richtand, N.M. (2007a). Selective Deficits in the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry* 62, 17–24.
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Hahn, C.-G., Richtand, N.M., and Stanford, K.E. (2007b). Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: Gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* 91, 37–50.
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Stanford, K.E., Hahn, C.-G., and Richtand, N.M. (2008). Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research* 160, 285–299.

- McNamara, R.K., Strimpfel, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Welge, J.A., Strawn, J.R., and DelBello, M.P. (2014). Detection and treatment of long-chain omega-3 fatty acid deficiency in adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder. *PharmaNutrition* 2, 38–46.
- Messamore, E., and McNamara, R.K. (2016). Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in Health and Disease* 15.
- Mocking, R.J.T., Lok, A., Assies, J., Koeter, M.W.J., Visser, I., Ruhé, H.G., Bockting, C.L.H., and Schene, A.H. (2013). Ala54Thr Fatty Acid-Binding Protein 2 (FABP2) Polymorphism in Recurrent Depression: Associations with Fatty Acid Concentrations and Waist Circumference. *PLoS ONE* 8, e82980.
- Montgomery, A.J., Stokes, P., Kitamura, Y., and Grasby, P.M. (2007). Extrastriatal D2 and striatal D2 receptors in depressive illness: Pilot PET studies using [11C]FLB 457 and [11C]raclopride. *Journal of Affective Disorders* 101, 113–122.
- Morris, R.W., Vercammen, A., Lenroot, R., Moore, L., Langton, J.M., Short, B., Kulkarni, J., Curtis, J., O'Donnell, M., Weickert, C.S., et al. (2012). Disambiguating ventral striatum fMRI-related bold signal during reward prediction in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 17, 280–289.
- Nadalín, S., Rubeša, G., Giacometti, J., Vulin, M., Tomljanović, D., Vraneković, J., Kapović, M., and Buretić-Tomljanović, A. (2008). BanI polymorphism of cytosolic phospholipase A2 gene is associated with age at onset in male patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78, 351–360.
- Natsubori, A., Tsutsui-Kimura, I., Nishida, H., Bouchekioua, Y., Sekiya, H., Uchigashima, M., Watanabe, M., de Kerchove d'Exaerde, A., Mimura, M., Takata, N., et al. (2017). Ventrolateral Striatal Medium Spiny Neurons Positively Regulate Food-Incentive, Goal-Directed Behavior Independently of D1 and D2 Selectivity. *The Journal of Neuroscience* 37, 2723–2733.
- Nestler, E.J., Peña, C.J., Kundakovic, M., Mitchell, A., and Akbarian, S. (2016). Epigenetic Basis of Mental Illness. *The Neuroscientist* 22, 447–463.
- Niu, S.-L., Mitchell, D.C., Lim, S.-Y., Wen, Z.-M., Kim, H.-Y., Salem, N., and Litman, B.J. (2004). Reduced G Protein-coupled Signaling Efficiency in Retinal Rod Outer Segments in Response to *n*-3 Fatty Acid Deficiency. *Journal of Biological Chemistry* 279, 31098–31104.
- Noaghiul, S., and Hibbeln, J.R. (2003). Cross-National Comparisons of Seafood Consumption and Rates of Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry* 160, 2222–2227.
- Nurnberger, J.I., Koller, D.L., Jung, J., Edenberg, H.J., Foroud, T., Guella, I., Vawter, M.P., and Kelsoe, J.R. (2014). Identification of Pathways for Bipolar Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 71, 657.
- Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C.A., Motoshima, H., Fox, B.A., Le Trong, I., Teller, D.C., Okada, T., Stenkamp, R.E., et al. (2000). Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science* 289, 739–745.
- Peet, M. (2004). International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Br J Psychiatry* 184, 404–408.
- Pizzagalli, D.A., Holmes, A.J., Dillon, D.G., Goetz, E.L., Birk, J.L., Bogdan, R., Dougherty, D.D., Iosifescu, D.V., Rauch, S.L., and Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 166, 702–710.
- Pottala, J.V., Talley, J.A., Churchill, S.W., Lynch, D.A., von Schacky, C., and Harris, W.S. (2012). Red blood cell fatty acids are associated with depression in a case-control study of adolescents. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 86, 161–165.
- Rao, J.S., Ertley, R.N., Lee, H.-J., DeMar, J.C., Arnold, J.T., Rapoport, S.I., and Bazinet, R.P. (2007). *n*-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Molecular Psychiatry* 12, 36–46.
- Salamone, J.D., and Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 76, 470–485.

- Salamone, J.D., Steinpreis, R.E., McCullough, L.D., Smith, P., Grebel, D., and Mahan, K. (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, 515–521.
- Sánchez-Martín, M.J., Ramon, E., Torrent-Burgués, J., and Garriga, P. (2013). Improved Conformational Stability of the Visual G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin by Specific Interaction with Docosahexaenoic Acid Phospholipid. *ChemBioChem* 14, 639–644.
- SanGiovanni, J.P., and Chew, E.Y. (2005). The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 24, 87–138.
- Sarris, J., Mischoulon, D., and Schweitzer, I. (2012). Omega-3 for Bipolar Disorder: Meta-Analyses of Use in Mania and Bipolar Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73, 81–86.
- Soares-Cunha, C., Coimbra, B., Sousa, N., and Rodrigues, A.J. (2016). Reappraising striatal D1- and D2-neurons in reward and aversion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 68, 370–386.
- Soubias, O., Teague, W.E., and Gawrisch, K. (2006). Evidence for specificity in lipid-rhodopsin interactions. *J. Biol. Chem.* 281, 33233–33241.
- Staff, N.P., and Spruston, N. (2003). Intracellular correlate of EPSP-spike potentiation in CA1 pyramidal neurons is controlled by GABAergic modulation. *Hippocampus* 13, 801–805.
- Strauss, G.P., and Gold, J.M. (2012). A New Perspective on Anhedonia in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 169, 364–373.
- Strauss, G.P., Vertinski, M., Vogel, S.J., Ringdahl, E.N., and Allen, D.N. (2016). Negative symptoms in bipolar disorder and schizophrenia: A psychometric evaluation of the brief negative symptom scale across diagnostic categories. *Schizophrenia Research* 170, 285–289.
- Su, K.-P., Huang, S.-Y., Peng, C.-Y., Lai, H.-C., Huang, C.-L., Chen, Y.-C., Aitchison, K.J., and Pariante, C.M. (2010). Phospholipase A2 and Cyclooxygenase 2 Genes Influence the Risk of Interferon- α -Induced Depression by Regulating Polyunsaturated Fatty Acids Levels. *Biological Psychiatry* 67, 550–557.
- Sublette, M.E., Ellis, S.P., Geant, A.L., and Mann, J.J. (2011). Meta-Analysis of the Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) in Clinical Trials in Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, 1577–1584.
- Tatebayashi, Y., Nihonmatsu-Kikuchi, N., Hayashi, Y., Yu, X., Soma, M., and Ikeda, K. (2012). Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with affective disorders. *Translational Psychiatry* 2, e204–e204.
- Tecuapetla, F., Koos, T., Tepper, J.M., Kabbani, N., and Yeckel, M.F. (2009). Differential Dopaminergic Modulation of Neostriatal Synaptic Connections of Striatopallidal Axon Collaterals. *Journal of Neuroscience* 29, 8977–8990.
- Thaler, N.S., Strauss, G.P., Sutton, G.P., Vertinski, M., Ringdahl, E.N., Snyder, J.S., and Allen, D.N. (2013). Emotion perception abnormalities across sensory modalities in bipolar disorder with psychotic features and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 147, 287–292.
- Treadway, M.T., Bossaller, N.A., Shelton, R.C., and Zald, D.H. (2012). Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology* 121, 553–558.
- Urs, N.M., Snyder, J.C., Jacobsen, J.P.R., Peterson, S.M., and Caron, M.G. (2012). Deletion of GSK3 in D2R-expressing neurons reveals distinct roles for β -arrestin signaling in antipsychotic and lithium action. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 20732–20737.
- Urs, N.M., Gee, S.M., Pack, T.F., McCorvy, J.D., Evron, T., Snyder, J.C., Yang, X., Rodriguiz, R.M., Borrelli, E., Wetsel, W.C., et al. (2016). Distinct cortical and striatal actions of a β -arrestin-biased dopamine D2 receptor ligand reveal unique antipsychotic-like properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, E8178–E8186.
- de Velasco, P.C., Mendonça, H.R., Borba, J.M.C., Andrade da Costa, B.L. da S., Guedes, R.C.A., Navarro, D.M. do A.F., Santos, G.K.N., Faria-Melibeu, A. da C., Campello Costa, P., and Serfaty, C.A. (2012). Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads

- to a delay in the critical period in the rodent visual system. *Experimental Neurology* 234, 220–229.
- Weinstein, J.J., Chohan, M.O., Slifstein, M., Kegeles, L.S., Moore, H., and Abi-Dargham, A. (2017). Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 81, 31–42.
- Whitton, A.E., Treadway, M.T., and Pizzagalli, D.A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia: *Current Opinion in Psychiatry* 28, 7–12.
- Witt, S.H., Streit, F., Jungkunz, M., Frank, J., Awasthi, S., Reinbold, C.S., Treutlein, J., Degenhardt, F., Forstner, A.J., Heilmann-Heimbach, S., et al. (2017). Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 7, e1155.
- Yao, J.K., Leonard, S., and Reddy, R.D. (2000). Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 42, 7–17.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5 (Fifth edition. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, [2013]).

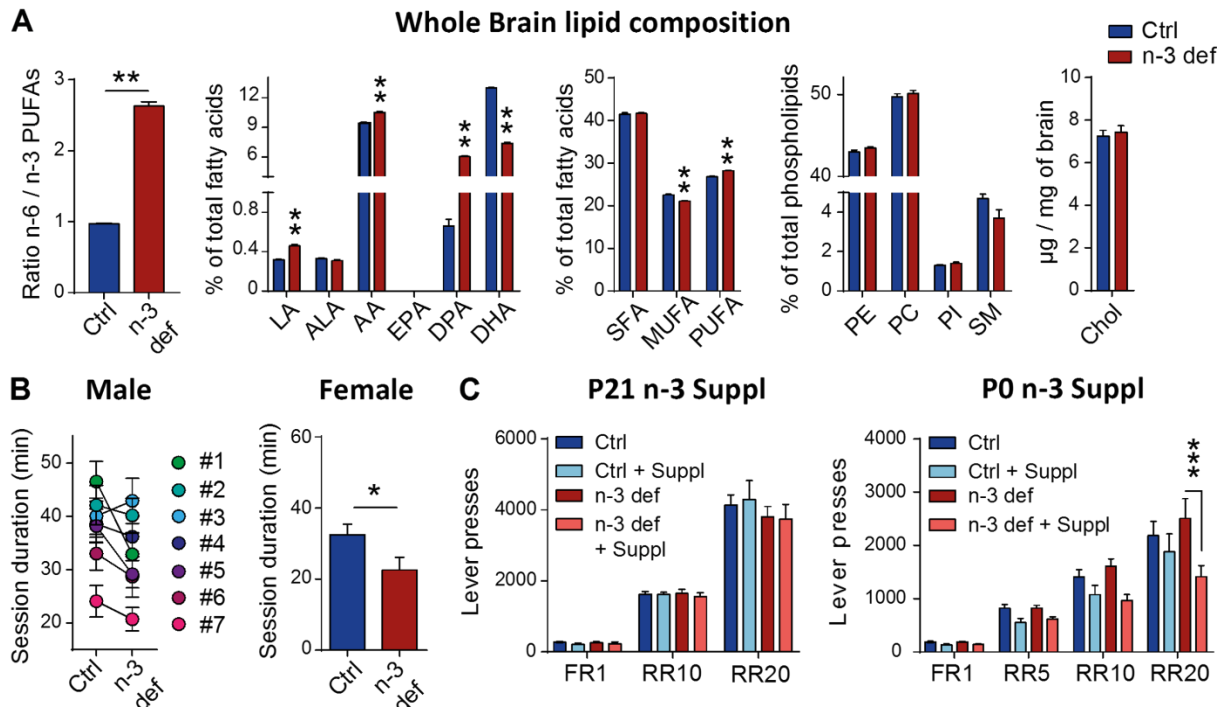


Fig.1 suppl. (Referent to Fig. 1): Developmental n-3 PUFA deficiency leads to motivational deficit in adulthood

(A) Whole brain lipid composition measured at adulthood: ratio of n-6 PUFAs/n-3 PUFAs, % of principal PUFA species, % of principal groups of lipids (SFA: saturated fatty acids, MUFA: monounsaturated fatty acids, PUFA: polyunsaturated fatty acids), % of principal phospholipids (PE: phosphatidylethanolamine, PC: phosphatidylcholine, PI: phosphatidylinositol, SM: sphingomyeline) and quantity of cholesterol in µg/mg (Ctrl: n=6 and n-3 def: n=5). (B) Representation cohort by cohort of the session duration measured during the PRx2 task (averaged in Fig.1B) and of the session duration in female mice (Ctrl: n=10 and n-3 def: n=9). (C) Lever presses during fixed and random ratio tasks (FR-RR) in the supplementation experiments (Suppl. P21: Ctrl: n=10, Ctrl + suppl.: n=12, n-3 def: n=12 and n-3 def + suppl.: n=12 ; Suppl. P0: Ctrl: n=11, Ctrl + suppl.: n=7, n-3 def: n=14 and n-3 def + suppl.: n=12). Data are means ± sem. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group; suppl. P21: group with n-3 PUFA supplementation starting at postnatal day 21 and suppl. P0: group with n-3 PUFA supplementation starting at postnatal day 0.

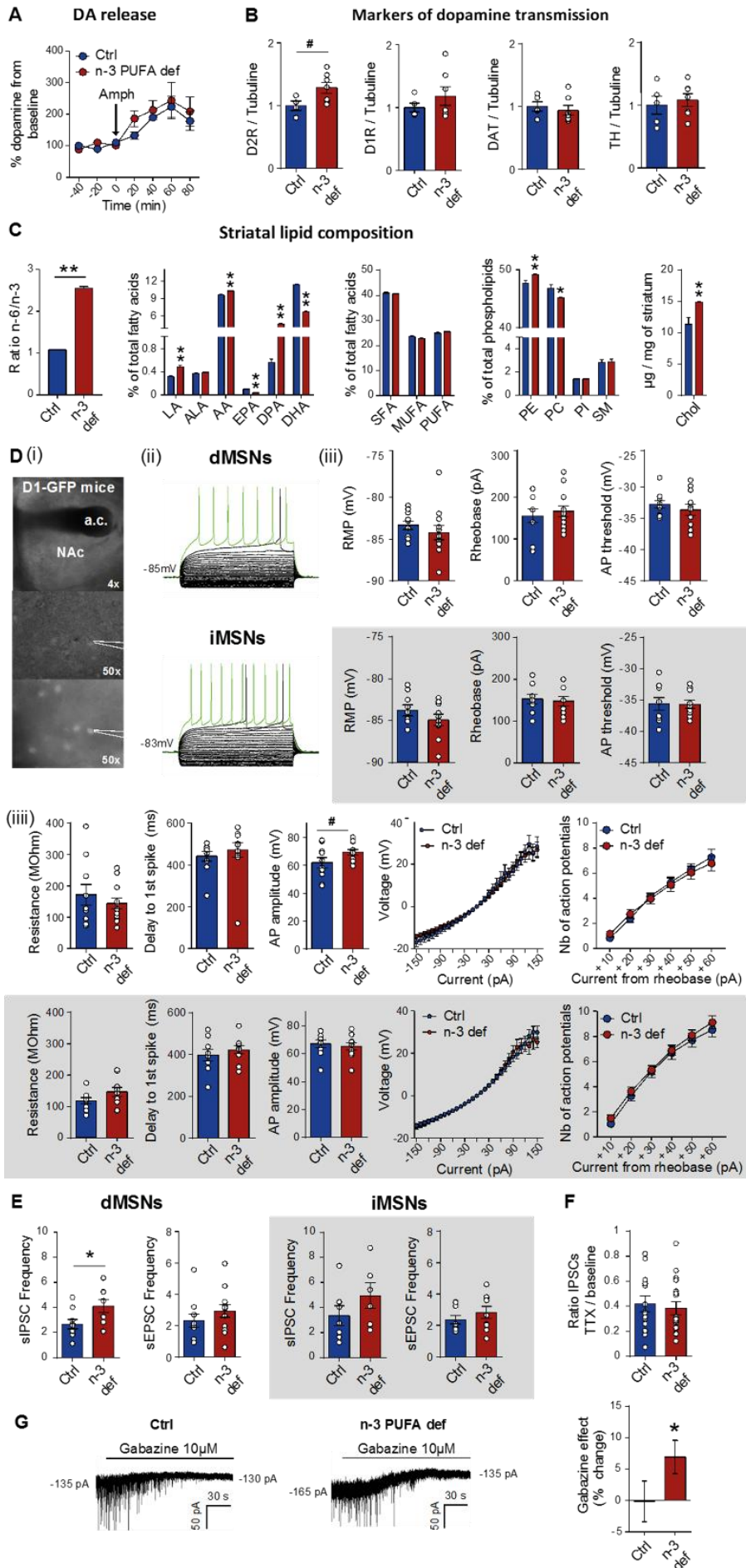


Fig.2 suppl. (referent to Fig. 2): Developmental n-3 PUFA deficiency leads to decreased excitability of medium spiny neurons from the direct pathway (dMSN) through a D2R-dependent increase in GABA transmission.

(A) Measure of basal and amphetamine-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens by microdialysis and HPLC coupled to electrochemical detection (Ctrl: n=9 and n-3 def: n=8). (B) Western blot analysis of major dopaminergic markers: D2R, D1R, DAT and TH (Ctrl: n=5 and n-3 def: n=7). (C) Whole brain lipid composition measured at adulthood: ratio of n-6 PUFAs/n-3 PUFAs, % of principal PUFA species, % of principal groups of lipids (SFA: saturated fatty acids, MUFA: monounsaturated fatty acids, PUFA: polyunsaturated fatty acids), % of principal phospholipids (PE: phosphatidylethanolamine, PC: phosphatidylcholine, PI: phosphatidylinositol, SM: sphingomyeline) and quantity of cholesterol in $\mu\text{g}/\text{mg}$ (Ctrl: n=6 and n-3 def: n=5). (D) Whole cell patch clamp recording of dMSNs and iMSNs in the core part of the nucleus accumbens. (i) Representative image of nucleus accumbens slices of a D1-EGFP mouse at low magnification (top) and high magnification under light transmission (middle) and epifluorescence (bottom). (ii) Representative traces of voltage responses in dMSNs and iMSNs. (iii) Measures of RMP, Rheobase and AP threshold in dMSNs (top) and iMSNs (bottom). (iiii) Measure of membrane resistance, Delay to 1st spike, AP amplitude, I/V and I/F curves for dMSNs (top) and iMSNs (bottom). (dMSNs: Ctrl: n=10 and n-3 def: n=12 neurons and iMSNs: Ctrl: n=9 and n-3 def: n=10 neurons). (E) sIPSC and sEPSC frequency recorded in dMSNs and iMSNs (sIPSC in dMSNs: Ctrl: n=9 and n-3 def: n=8 neurons and iMSNs: Ctrl: n=7 and n-3 def: n=6 neurons ; sEPSC in dMSNs: Ctrl: n=10 and n-3 def: n=12 neurons and iMSNs: Ctrl: n=9 and n-3 def: n=9 neurons). (F) Ratio of IPSC frequency before and after TTX application in dMSNs (Ctrl: n=13 and n-3 def: n=18 neurons). (G) Representative traces (left) and collapsed holding current density prior to and following bath application of gabazine (10mM) recorded from dMSNs (Ctrl: n=12 and n-3 def: n=17 neurons). Data are means $\pm$ sem. *Significantly different from Ctrl (# $p<0.1$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$). Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group.

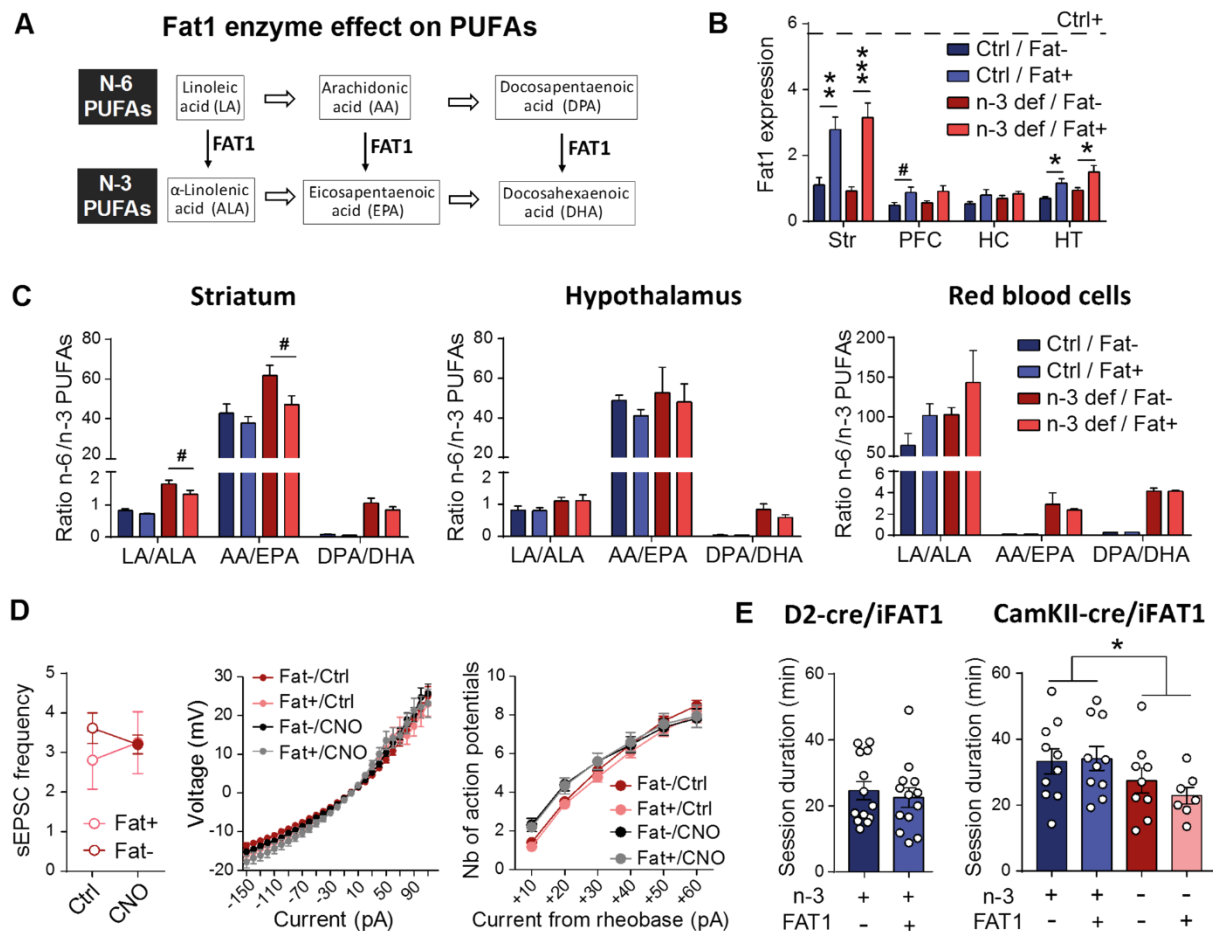


Fig.3 suppl. (referent to Fig. 4): Preventing n-3 PUFA deficiency selectively in D2R-expressing neurons rescues the lateral inhibition of iMSNs onto dMSNs and enhances motivational performance of n-3 PUFA deficient animals.

(A) Representation of the enzymatic effect of FAT1. It specifically converts LA into ALA, AA into EPA and DPA into DHA. (B) FAT1 expression in the striatum, the prefrontal cortex, the hippocampus and the hypothalamus measured by RT-qPCR. The dashed line represents the level of expression of FAT1 in the non-inducible FAT1 mice that expresses FAT1 ubiquitously (Ctrl/Fat⁻: n=5 ; Ctrl/Fat⁺: n=5 ; n-3 def/Fat⁻: n=5 and n-3 def/Fat⁺: n=5). (C) Measure of the ratio between the substrate (n-6 PUFAs) and the product (n-3 PUFAs) of the FAT1 enzyme, that reflects its functionality, in the striatum (left), the hypothalamus (middle) and the red blood cells (right) (Ctrl/Fat⁻: n=4 ; Ctrl/Fat⁺: n=3 ; n-3 def/Fat⁻: n=4 and n-3 def/Fat⁺: n=4). (D) Evaluation of the effect of hM4Di activation in D2R-expressing MSNs on sEPSC frequency and basic intrinsic properties recorded in dMSNs (FAT⁻: n=15 and FAT⁺: n=11 neurons). (E) (Left) Effect of FAT1 expression in D2R-expressing neurons in non-n-3 PUFA deficient animals on session duration in the PRx2 task (Ctrl/FAT⁻: n=13 ; Ctrl/FAT⁺: n=13). (Right) Effect of the expression of FAT1 in CamKII-Cre Ctrl and n-3 deficient animals on session duration in the PRx2 task (Ctrl/FAT⁻: n=10 ; Ctrl/FAT⁺: n=10 ; n-3 def/FAT⁻: n=19 and n-3 def/FAT⁺: n=7). Data are means ± sem. # p<0.1, *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001. Ctrl: control group; n-3 def: n-3 PUFA deficient group, FAT⁺: Fat1 expression, FAT⁻: no expression of Fat1.

Table 1 Key resources

REAGENT or RESOURCE		SOURCE	IDENTIFIER
Antibodies			
Anti-D2R rabbit polyclonal antibody	Produced by the Laboratory of Dr. Jonathan Javitch		
Anti-D1R rat monoclonal antibody	Merck		Cat. No. D2944
Anti-DAT rabbit polyclonal antibody	Merck		Cat. No. AB2231
Anti-TH mouse monoclonal antibody	Merck		Cat. No. MAB318
Anti- α Tubuline mouse monoclonal antibody	Merck		Cat. No. T5168
Anti-GSK3 β rabbit monoclonal antibody	Cell signaling		Cat. No. 12456
Anti-P-GSK3 β rabbit monoclonal antibody	Cell signaling		Cat. No. 5558
Anti- β Arrestin-2 rabbit monoclonal antibody	Cell signaling		Cat. No. 3857
Anti-GAPDH rabbit monoclonal antibody	Cell signaling		Cat. No. 5174
Chemicals			
D-Amphetamine (Amph)	Merck		Cat. No. A5880
Aripiprazole (Arip)	Merck		Cat. No. 129722-12-9
CNQX	Merck		Cat. No. C239
D-AP5	Tocris		Cat. No. 0106
Tetrodotoxin (TTX)	Tocris		Cat. No. 1078
Quinpirole (Quin)	Tocris		Cat. No. 1061
Gabazine (SR 95531 hydrobromide ; Gbz)	Tocris		Cat. No. 1262
Clozapine-N-Oxide (CNO)	ENZO		Cat. No. BML-NS105
Experimental models			
Mouse: C57BL/6JRj	Janvier Labs		N/A
Mouse: Tg(iFat1)	Provided by the Laboratory of Dr. David W. L. Ma		
Mouse: Tg(Drd1-cre)FK150Gsat/Mmucd	GENSAT		RRID:MMRRC_029178-UCD
Mouse: Tg(Drd2-cre)ER44Gsat/Mmucd	GENSAT		RRID:MMRRC_017263-UCD
Mouse: Tg(Camk2a-cre)2Gsc	MGI		MGI:2181426
Mouse: Tg(Drd1-EGFP)X60Gsat	GENSAT		MGI:3840915
Bacterial and Virus Strains			
pAAV-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mCherry	Addgene		Cat. No. 44362-AAV8
Designed Primers			
Oligo name	Species	Forward Sequence (5'-3')	Reverse Sequence (3'-5')
Fat-1 qPCR	mouse	CTGAGGTGTACGAGGCTGATGA	CGATCGATGGTTTGGGTTTG

Table 2 Fatty acid composition of the dietary lipids (% wt of total fatty acids).

Diets	Standard A04	Balanced	Deficient	Long chain n-3 PUFA
16:00	20.2	22.6	6.2	20.7
18:00	2.2	3.3	4.4	3.6
Other saturated FAs	2	1.8	1.6	5.9
Total saturated FAs	24.2	27.7	12.2	30.2
16:1n-7	0.8	0.2	0.1	5.3
18:1n-9	19.2	57.9	26	22.6
18:1n-7	1.5	1.5	0.9	4.9
Other monounsaturated FAs	3.1	0.4	0.2	1.3
Total monounsaturated Fas	24.6	60	27.2	34.1
18:2n-6 (LA)	45.9	10.6	60.5	15.1
20:4n-6 (AA)	ND	ND	ND	0.6
Total n-6 PUFAs	45.9	10.7	60.5	15.7
18:3n-3 (ALA)	3.3	1.6	0.1	1.1
18:4n-3	ND	ND	ND	2.1
20:5n-3 (EPA)	0.6	ND	ND	10.3
22:5n-3	0.1	ND	ND	0.7
22:6n-3 (DHA)	0.8	ND	ND	5.8
Total n-3 PUFAs	4.8	1.6	0.1	20
total PUFAs	50.7	12.3	60.6	35.7
n-6/n-3	9.6	6.7	> 500	0.8

FAs, fatty acids; LA, linoleic acid; AA, arachidonic acid; PUFAs, polyunsaturated fatty acids; ALA, α -linolenic acid; ND, not detected (under the limit for the detection by gas

Table 3 Summary of statistical analysis

Data	Statistical test	n	outcome measure	p value
Figure 1				
Figure 1B : FR-RR	Two-way RM ANOVA	Ctrl : 71 and n-3 def : 76	Lever presses	Task effect: $F(3,426)=639.8$, $p<0.001$ Group effect: $F(1,142)=0.1931$, $p=0.66$ Interaction: $F(3,426)=0.4702$, $p=0.7032$
Figure 1B : PRx2	Mann Whitney test	Ctrl : 71 and n-3 def : 76	Session duration	P value 0.0251
Figure 1B : Concurrent lever presses	Unpaired t test	Ctrl : 71 and n-3 def : 76	Lever presses	$t(145)=2.219$, $p=0.028$
Figure 1B : Free feeding	Mann Whitney test	Ctrl : 71 and n-3 def : 76	Food consumption	P value 0.0231
Figure 1C : Consumption	Mann Whitney test	Ctrl : 11 and n-3 def : 13	Reward consumption	P value 0.97
Figure 1C : Number of licks	Unpaired t test	Ctrl : 11 and n-3 def : 13	Number of licks	$t(22)=0.77$, $p=0.45$
Figure 1C : Number of busts	Unpaired t test	Ctrl : 11 and n-3 def : 13	Number of burst	$t(22)=0.28$, $p=0.79$
Figure 1C : Licks/Burst	Unpaired t test with Welch's correction	Ctrl : 11 and n-3 def : 13	Licks/burst	$t(17.5)=1.01$, $p=0.33$
Figure 1C : Burst duration	Unpaired t test with Welch's correction	Ctrl : 11 and n-3 def : 13	Bursts duration	$t(18.44)=0.93$, $p=0.36$
Figure 1D	Two-way RM ANOVA	Ctrl : 11 and n-3 def : 11	Distance travelled	Group effect: $(1,20)=0.73$, $p=0.40$ Time effect: $F(5,100)=45.71$, $p<0.001$ Interaction: $F(5,100)=1.58$, $p=0.17$
Figure 1E	Two-way ANOVA	Ctrl : 21 ; Ctrl P0 : 7 ; Ctrl P21 : 12 ; n-3 def : 26 ; n-3 def P0 : 12 and n-3 def P21 : 12	Session duration	Group effect: $F(1,84)=8.34$, $p=0.0049$ Supplementation effect: $F(2,84)=4.33$, $p=0.016$ Interaction: $F(2,84)=0.86$, $p=0.43$ PostHoc Test: Ctrl vs n-3 def : $p=0.0179$ n-3 def vs n-3 def suppl P0 : $p=0.0341$ Ctrl suppl P0 vs n-3 def : $p=0.0321$
Figure 1F	One sample t test (compared to 1) Unpaired t test	Ctrl : 8 n-3 def : 12	Ratio of lever presses	Ctrl vs baseline : $t(7)=3.20$, $p=0.015$ n3-def vs baseline : $t(11)=1.64$, $p=0.13$ Ctrl vs n3-def : $t(18)=1.95$, $p=0.066$
Figure 2				
Figure 2B : dMSNs	Log-rank (Mantel-Cox) test	Ctrl : 8 and n-3 def : 11 from 5 and 5 animals	E/S coupling	$\chi^2 = 14.34$; P Value <0.001
Figure 2B : iMSNs	Log-rank (Mantel-Cox) test	Ctrl : 8 and n-3 def : 8 from 5 and 5 animals	E/S coupling	$\chi^2 = 0.07129$; P Value 0.7895
Figure 2C	Log-rank (Mantel-Cox) test	Ctrl : 14 and n-3 def : 13 from 4 and 4 animals	E/S coupling	Ctrl vs n-3 def : $\chi^2 = 10.7$; P Value 0.0011 Gabazine Ctrl : $\chi^2 = 20.62$; P Value <0.001 Gabazine n-3 def : $\chi^2 = 56.72$; P Value <0.001 Ctrl vs n-3 def post GBZ : $\chi^2 = 1.501$; P Value 0.22
Figure 2D : sIPSC frequency	unpaired t test	Ctrl : 13 and n-3 def : 18 from 4 and 5 animals	sIPSC frequency	Ctrl vs n-3 def : $t(29)=2.674$, $p=0.0122$
Figure 2D : Frequency histogram of sIPSC amplitude	Two-way ANOVA	Ctrl : 13 and n-3 def : 18 from 4 and 5 animals	Frequency histogram of sIPSC amplitude	Group effect: $F(1,290)=6.07$, $p=0.014$ Amplitude effect: $F(9,290)=27.7$, $p<0.001$ Interaction: $F(9,290)=0.61$, $p=0.79$
Figure 2E : mIPSC frequency	unpaired t test	Ctrl : 13 and n-3 def : 18 from 4 and 5 animals	mIPSC frequency	Ctrl vs n-3 def post TTX : $t(29)=2.53$, $p=0.017$
Figure 2E : Frequency histogram of mIPSC amplitude	Two-way ANOVA	Ctrl : 13 and n-3 def : 18 from 4 and 5 animals	Frequency histogram of mIPSC amplitude	Group effect: $F(1,290)=8.176$, $p=0.0046$ Amplitude effect: $F(9,290)=26.02$, $p<0.001$ Interaction: $F(9,290)=0.90$, $p=0.52$ PostHoc Test: 20-30pA : Ctrl vs n-3 def : $p=0.030$

Figure 2F	Log-rank (Mantel-Cox) test	Ctrl : 8 and n-3 def : 11 from 5 and 5 animals	E/S coupling	Ctrl vs n-3 def : $\chi^2 = 14.34$; P Value <0.001 Quin Ctrl : $\chi^2 = 0.95$; P Value 0.33 Quin n-3 def : $\chi^2 = 12.78$; P Value < 0.001 Ctrl vs n-3 def post Quin : $\chi^2 = 0.59$; P Value 0.44
Figure 2G : sIPCS frequency	Paired t test unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 8 from 4 and 5 animals	sIPCS frequency	Ctrl Quin effect : $t(8)=0.52$, $p=0.62$ n-3 def Quin effect : $t(7)=3.62$, $p=0.0085$ Ctrl vs n-3 def : $t(15)=2.28$, $p=0.038$ Ctrl vs n-3 def post Quin : $t(15)=0.43$, $p=0.67$
Figure 2G : Frequency histogram of sIPSC amplitude	Two-way ANOVA	Ctrl : 9 and n-3 def : 8 from 4 and 5 animals	Frequency histogram of sIPSC amplitude	Group effect: $F(1,150)=0.098$, $p=0.75$ Amplitude effect: $F(9,150)=16.85$, $p<0.001$ Interaction: $F(9,150)=0.38$, $p=0.94$

Figure 3

Figure 3A		Ctrl : 17 ; n-3 def : 17	GTPyS binding	Ctrl : $\log EC_{50} = -5.22 \pm 0.28$, $E_{max} = 30.06 \pm 3.47$ % n-3 def : $\log EC_{50} = -5.06 \pm 0.29$; $E_{max} = 28.15 \pm 3.51$ %
Figure 3B : β Arrestine 2	Mann Whitney test	Ctrl : 5 ; n-3 def : 7	β Arrestin2 Male	U=1, P value 0.0051
Figure 3B : GSK3 β	Mann Whitney test	Ctrl : 5 ; n-3 def : 7	GSK3 β	U=16, P value 0.88
Figure 3B : P-GSK3 β	Mann Whitney test	Ctrl : 5 ; n-3 def : 7	P-GSK3 β	U=5, P value 0.048
Figure 3C	Two-way ANOVA	Ctrl : 10 ; n-3 def : 10	Distance travelled	Group effect: $F(1,18)=1.76$, $p=0.20$ Time effect: $F(5,90)=21.87$, $p<0.001$ Interaction: $F(5,90)=5.09$, $p<0.001$ PostHoc Test: 120-150min : Ctrl vs n-3 def : $p=0.075$ 150-180min : Ctrl vs n-3 def : $p=0.044$
Figure 3D	Two-way RM ANOVA	Ctrl : 11 n-3 def : 10	Ratio of lever presses	Group effect: $F(1,19)=6.36$, $p=0.021$ Drug effect: $F(1,19)=10.93$, $p=0.0037$ Interaction: $F(1,19)=6.12$, $p=0.023$ PostHoc Test: Arip 0.1 : Ctrl vs n-3 def : $p=0.0038$ n-3 def : Arip 0.1 vs Arip 0.5 : $p=0.0016$
Figure 3D	One sample t test (compared to 1)	Ctrl : 11 n-3 def : 10	Ratio of lever presses	Ctrl Arip 0.1 vs baseline : $t(10)=5.36$, $p<0.001$ n3-def Arip 0.1 vs baseline : $t(9)=0.88$, $p=0.40$ Ctrl Arip 0.5 vs baseline : $t(10)=5.18$, $p<0.001$ n3-def Arip 0.5 vs baseline : $t(9)=2.10$, $p=0.06$

Figure 4

Figure 4B : sIPSC frequency	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 12 ; Ctrl/Fat+ : 7 ; n-3 def/Fat- : 13 and n-3 def/Fat+ : 7 from 5 ; 3 ; 5 and 4 animals	sIPCS frequency	Group effect: $F(1,35)=0.57$, $p=0.45$ Transgene effect: $F(1,35)=0.63$, $p=0.43$ Interaction: $F(1,35)=4.903$, $p=0.033$ PostHoc Test: Fat- : Ctrl vs n-3 def : $p=0.036$ n-3 def : Fat- vs Fat+ : $p=0.078$
Figure 4B : E/S coupling	Log-rank (Mantel-Cox) test	Ctrl/Fat- : 28 ; Ctrl/Fat+ : 26 ; n-3 def/Fat- : 26 and n-3 def/Fat+ : 27 from 10 ; 8 ; 9 and 11 animals	E/S coupling	Fat- : Ctrl vs n-3 def : $\chi^2 = 1.51$; P Value 0.22 Fat+ : Ctrl vs n-3 def : $\chi^2 = 74.12$; P Value <0.001 Ctrl : Fat- vs Fat+ : $\chi^2 = 24.37$; P Value <0.001 n-3 def : Fat- vs Fat+ : $\chi^2 = 41.86$; P Value < 0.001
Figure 4E : sIPCS frequency	Wilcoxon matched-pairs signed rank test Mann Whitney test	Fat- : 18 and Fat+ : 17 from 6 and 6 animals	sIPCS frequency	Fat+ CNO effect : p value 0.015 Fat- CNO effect : p value <0.001 Fat+ vs Fat- : p value 0.044 Fat+ vs Fat- post CNO : p value 0.060
Figure 4E : E/S coupling	Log-rank (Mantel-Cox) test	Fat- : 15 ; Fat+ : 10 from 8 and 4 animals	E/S coupling	Fat- : Ctrl vs CNO : $\chi^2 = 39.56$; P Value <0.001 Fat+ : Ctrl vs CNO : $\chi^2 = 7.261$; P Value 0.007 Ctrl : Fat- vs Fat+ : $\chi^2 = 15.71$; P Value <0.001 CNO : Fat- vs Fat+ : $\chi^2 = 1.21$; P Value 0.27
Figure 4G : D2cre/iFat1 FR-RR	Two-way RM ANOVA	D2cre-/Fat- : 10 ; D2cre+/Fat- : 9 ; D2cre-/Fat+ : 9 ; D2cre+/Fat+ : 11	Lever presses	Task effect: $F(3,105)=168.3$, $p<0.001$ Group effect: $F(3,35)=2.37$, $p=0.087$ Interaction: $F(9,105)=1.86$, $p=0.066$ PostHoc Test: RR20 : D2cre-/Fat- vs D2cre+/Fat- : $p=0.0037$ D2cre-/Fat- vs D2cre-/Fat+ : $p=0.017$ D2cre-/Fat- vs D2cre+/Fat+ : $p<0.001$

Figure 4G : D2cre/iFat1 PRx2	Two-way ANOVA	D2cre-/Fat- : 10 ; D2cre+/Fat- : 9 ; D2cre-/Fat+ : 9 ; D2cre+/Fat+ : 11	Session duration	Cre effect: F(1,35)=4.73, p=0.037 Fat effect: F(1,35)=2.60, p=0.116 Interaction: F(1,35)=3.55, p=0.068 PostHoc Test: Cre-/Fat- vs Cre+/Fat+ : p=0.05 Cre-/Fat+ vs Cre+/Fat+ : p=0.0382 Cre+/Fat- vs Cre+/Fat+ : p=0.10
Figure 4G : D1cre/iFat1 FR-RR	Two-way RM ANOVA	D1cre-/Fat- : 10 ; D1cre+/Fat- : 10 ; D1cre-/Fat+ : 9 ; D1cre+/Fat+ : 9	Lever presses	Task effect: F(3,99)=79.03, p<0.001 Group effect: F(3,33)=0.08, p=0.97 Interaction: F(9,99)=0.37, p=0.95
Figure 4G : D1cre/iFat1 PRx2	Two-way ANOVA	D1cre-/Fat- : 10 ; D1cre+/Fat- : 10 ; D1cre-/Fat+ : 9 ; D1cre+/Fat+ : 9	Session duration	Cre effect: F(1,31)=0.004, p=0.95 Fat effect: F(1,31)=1.14, p=0.29 Interaction: F(1,31)=1.51, p=0.23 PostHoc Test: Cre-/Fat- vs Cre+/Fat+ : p>0.999 Cre-/Fat+ vs Cre+/Fat+ : p>0.999 Cre+/Fat- vs Cre+/Fat+ : p=0.66

Table 4 Summary of supplemental statistical analysis

Data	Statistical test	n	outcome measure	p value
Figure 1 suppl.				
Figure 1A : Ratio of n6/n3 PUFAs	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	Ratio of n6/n3 PUFAs	P value 0.0043
Figure 1A : %LA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0022
Figure 1A : %ALA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.15
Figure 1A : %AA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 1A : %EPA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value >0.999
Figure 1A : %DPA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 1A : %DHA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 1A : %SFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.93
Figure 1A : %MUFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 1A : %PUFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 1A : %PE	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.052
Figure 1A : %PC	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.54
Figure 1A : %PI	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.89
Figure 1A : %SM	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.11
Figure 1A : µg/mg Chol	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	µg/mg cerveau	P value 0.93
Figure 1B : Female	Mann Whitney test	Ctrl : 10 and n-3 def : 9	Session duration	P value 0.043
Figure 1C : P21 n-3 Suppl.	Two-way ANOVA	Ctrl : 10 ; Ctrl + suppl : 12 ; n-3 def : 12 and n-3 def + suppl : 12	Lever presses	Group effect: F(3,42)=0.43, p=0.74 Task effect: F(2,84)=259.1, p<0.001 Interaction: F(6,84)=0.43, p=0.85
Figure 1C : P0 n-3 Suppl.	Two-way ANOVA	Ctrl : 11 ; Ctrl + suppl : 7 ; n-3 def : 14 and n-3 def + suppl : 12	Lever presses	Group effect: F(3,40)=3.99, p=0.014 Task effect: F(9,120)=110.6, p<0.001 Interaction: F(9,120)=2.23, p=0.025 PostHoc Test: RR20 : Ctrl vs n-3 def suppl : p=0.034 n-3 def vs n-3 def suppl : p<0.001
Figure 2 suppl.				
Figure 2A	Two-way RM ANOVA	Ctrl : 9 n-3 def : 8	% of DA from baseline	Group effect: F(1,15)=0.76, p=0.40 Time effect: F(6,90)=12.41, p<0.001 Interaction: F(6,90)=0.50, p=0.81
Figure 2B : D2R	Mann Whitney test	Ctrl : 5 and n-3 def : 7	Fold Change D2R/Tubu	P value 0.072
Figure 2B : D1R	Mann Whitney test	Ctrl : 5 and n-3 def : 7	Fold Change D1R/Tubu	P value 0.755
Figure 2B : DAT	Mann Whitney test	Ctrl : 5 and n-3 def : 7	Fold Change DAT/Tubu	P value 0.530
Figure 2B : TH	Mann Whitney test	Ctrl : 5 and n-3 def : 7	Fold Change TH/Tubu	P value 0.639
Figure 2C : Ratio of n6/n3 PUFAs	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	Ratio of n6/n3 PUFAs	P value 0.0043
Figure 2C : %LA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 2C : %ALA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.16
Figure 2C : %AA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 2C : %EPA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 2C : %DPA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 2C : %DHA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.0043
Figure 2C : %SFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.93
Figure 2C : %MUFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.18
Figure 2C : %PUFA	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total fatty acids	P value 0.082
Figure 2C : %PE	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.0087
Figure 2C : %PC	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.03
Figure 2C : %PI	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value 0.39
Figure 2C : %SM	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	% of total phospholipids	P value >0.99
Figure 2C : µg/mg Chol	Mann Whitney test	Ctrl : 6 ; n-3 def : 5	µg/mg cerveau	P value 0.0043

Figure 2D (iii) : dMSNs RMP	Mann Whitney test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	RMP	P value 0.18
Figure 2D (iii) : dMSNs Rheobase	Unpaired t test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	Rheobase	t(20)=0.52, p=0.61
Figure 2D (iii) : dMSNs AP threshold	Unpaired t test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	AP threshold	t(20)=0.80, p=0.43
Figure 2D (iii) : iMSNs RMP	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	RMP	t(17)=1.22, p=0.24
Figure 2D (iii) : iMSNs Rheobase	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	Rheobase	t(17)=0.34, p=0.74
Figure 2D (iii) : iMSNs AP threshold	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	AP threshold	t(17)=0.07, p=0.94
Figure 2D (iiii) : dMSNs Resistance	Unpaired t test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	Resistance	t(20)=0.78, p=0.44
Figure 2D (iiii) : dMSNs Delay to 1st spike	Mann Whitney test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	Delay to 1st spike	P value 0.18
Figure 2D (iiii) : dMSNs AP amplitude	Unpaired t test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	AP amplitude	t(20)=1.93, p=0.07
Figure 2D (iiii) : dMSNs I/V curve	Two-way ANOVA	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	I/V curve	Group effect: F(1,19)=1.01, p=0.33 Injected current effect: F(22,418)=95.64, p<0.001 Interaction: F(22,418)=0.73, p=0.81
Figure 2D (iiii) : dMSNs I/F curve	Two-way ANOVA	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 6 and 6 animals	Number of spike	Group effect: (1,19)=0.02, p=0.88 Injected current effect: F(5,95)=187.3, p<0.001 Interaction: F(5,95)=1.1, p=0.37
Figure 2D (iiii) : iMSNs Resistance	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	Resistance	t(17)=1.60, p=0.13
Figure 2D (iiii) : iMSNs Delay to 1st spike	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	Delay to 1st spike	t(17)=0.75, p=0.046
Figure 2D (iiii) : iMSNs AP amplitude	Mann Whitney test	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	AP amplitude	P value 0.497
Figure 2D (iiii) : iMSNs I/V curve	Two-way ANOVA	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	I/V curve	Group effect: F(1,17)=0.20, p=0.66 Injected current effect: F(24,408)=176, p<0.001 Interaction: F(24,408)=0.22, p>0.99
Figure 2D (iiii) : iMSNs I/F curve	Two-way ANOVA	Ctrl : 9 and n-3 def : 10 from 5 and 5 animals	Number of spike	Group effect: F(1,17)=0.44, p=0.51 Injected current effect: F(5,85)=357.7, p<0.001 Interaction: F(5,85)=0.29, p=0.92
Figure 2E : dMSNs sIPSC frequency	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 8 from 4 and 5 animals	sIPSC frequency	t(15)=2.28, p=0.038
Figure 2E : dMSNs sEPSC frequency	Mann Whitney test	Ctrl : 10 and n-3 def : 12 from 5 and 6 animals	sEPSC frequency	p value : 0.25
Figure 2E : iMSNs sIPSC frequency	Unpaired t test	Ctrl : 7 and n-3 def : 6 from 4 and 4 animals	sIPSC frequency	t(11)=1.25, p=0.24
Figure 2E : iMSNs sEPSC frequency	Unpaired t test	Ctrl : 9 and n-3 def : 9 from 5 and 5 animals	sEPSC frequency	t(16)=0.99, p=0.34
Figure 2F	Unpaired t test	Ctrl : 13 and n-3 def : 18 from 4 and 5 animals	Ratio IPSC frequency pre/post TTX	t(29)=0.43, p=0.67
Figure 2G	Unpaired t test One sample t test	Ctrl : 12 and n-3 def : 17 from 4 and 5 animals	Holding currents	Ctrl vs n-3 def : t(27)=1.7, p=0.10 Ctrl compared to 0 : t(11)=0.046, p=0.96 n-3 def compared to 0 : t(16)=2.61, p=0.019

Figure 3 suppl.

Figure 3B : Str	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 5 ; Ctrl/Fat+ : 5 ; n-3 def/Fat- : 5 and n-3 def/Fat+ : 5	Fat1 expression	Diet effect: F(1,16)=0.09, p=0.77 Tg effect: F(1,16)=37.73, p<0.001 Interaction: F(1,16)=0.72, p=0.41 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.0035, Def : p<0.001
Figure 3B : PFC	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 5 ; Ctrl/Fat+ : 5 ; n-3 def/Fat- : 5 and n-3 def/Fat+ : 5	Fat1 expression	Diet effect: F(1,16)=0.16, p=0.69 Tg effect: F(1,16)=8.52, p=0.01 Interaction: F(1,16)=0.03, p=0.86 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.086, Def : p=0.14
Figure 3B : HC	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 5 ; Ctrl/Fat+ : 5 ; n-3 def/Fat- : 5 and n-3 def/Fat+ : 5	Fat1 expression	Diet effect: F(1,16)=0.85, p=0.37 Tg effect: F(1,16)=3.61, p=0.076 Interaction: F(1,16)=0.40, p=0.54 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.19, Def : p=0.76
Figure 3B : HT	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 5 ; Ctrl/Fat+ : 5 ; n-3 def/Fat- : 5 and n-3 def/Fat+ : 5	Fat1 expression	Diet effect: F(1,15)=5.68, p=0.03 Tg effect: F(1,15)=16.39, p=0.001

				Interaction: F(1,15)=0.185, p=0.67 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.05, Def : p=0.01
Figure 3C : LA/ALA in Str	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 3 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=56.83, p<0.001 Tg effect: F(1,11)=5.02, p=0.047 Interaction: F(1,11)=1.42, p=0.26 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.98, Def : p=0.056
Figure 3C : AA/EPA in Str	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 3 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=9.6, p=0.01 Tg effect: F(1,11)=4.63, p=0.054 Interaction: F(1,11)=1.09, p=0.32 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.93, Def : p=0.077
Figure 3C : DPA/DHA in Str	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 3 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=79.27, p<0.001 Tg effect: F(1,11)=1.54, p=0.24 Interaction: F(1,11)=0.98, p=0.34 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p>0.99, Def : p=0.26
Figure 3C : LA/ALA in HT	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 3 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=4.59, p=0.055 Tg effect: F(1,11)=0.0002, p=0.99 Interaction: F(1,11)=0.006, p=0.94 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p>0.99, Def : p>0.99
Figure 3C : AA/EPA in HT	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 3 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=0.54, p=0.48 Tg effect: F(1,11)=0.71, p=0.42 Interaction: F(1,11)=0.04, p=0.84 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.91, Def : p>0.99
Figure 3C : DPA/DHA in HT	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 3 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,11)=66.5, p<0.001 Tg effect: F(1,11)=2.37, p=0.15 Interaction: F(1,11)=2.27, p=0.16 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p>0.99, Def : p=0.12
Figure 3C : LA/ALA in RBC	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,12)=3.05, p=0.11 Tg effect: F(1,12)=2.89, p=0.11 Interaction: F(1,12)=0.004, p=0.94 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p=0.54, Def : p=0.47
Figure 3C : AA/EPA in RBC	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,12)=23.01, p<0.001 Tg effect: F(1,12)=0.22, p=0.64 Interaction: F(1,12)=0.24, p=0.63 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p>0.99, Def : p>0.99
Figure 3C : DPA/DHA in RBC	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 4 ; Ctrl/Fat+ : 4 ; n-3 def/Fat- : 4 and n-3 def/Fat+ : 4	Ratio of n6/n3 PUFAs	Diet effect: F(1,12)=668.9, p<0.001 Tg effect: F(1,12)=0.005, p=0.95 Interaction: F(1,12)=0.01, p=0.92 PostHoc Test: Tg effect: Eq : p>0.99, Def : p>0.99
Figure 3D : sEPSC frequency	Wilcoxon matched-pairs signed rank test Mann Whitney test	Fat- : 15 and Fat+ : 11 from 8 and 4 animals	sEPSC frequency	Fat+ CNO effect : p value 0.042 Fat- CNO effect : p value 0.22 Fat+ vs Fat- : p value 0.12 Fat+ vs Fat- post CNO : p value 0.35
Figure 3D : I/V curve	Two-way ANOVA	Fat- : 15 and Fat+ : 11 from 8 and 4 animals	I/V curve	Group effect: F(3,48)=2.78, p=0.051 Injected current effect: F(20,960)=498.2 p<0.001 Interaction: F(60,960)=2.404, p<0.001 PostHoc Test: Fat-/Ctrl vs. Fat+/CNO: p<0.05 Other comparisons: p>0.05
Figure 3D : I/F curve	Two-way ANOVA	Fat- : 15 and Fat+ : 11 from 8 and 4 animals	Number of spike	Group effect: F(3,48)=0.807, p=0.50 Injected current effect: F(5,240)=486.9, p<0.001 Interaction: F(15,240)=1.424, p=0.14
Figure 3E : D2cre/iFat1	T test	Ctrl/Fat- : 13 ; Ctrl/Fat+ : 13	Session duration	t(24)=0.51, p=0.61
Figure 3E : CamKIIcre/iFat1	Two-way ANOVA	Ctrl/Fat- : 10 ; Ctrl/Fat+ : 10 ; n-3 def/Fat- : 19 and n-3 def/Fat+ : 7	Session duration	Diet effect: F(1,32)=5.41, p=0.027 Tg effect: F(1,32)=0.25, p=0.62 Interaction: F(1,32)=0.56, p=0.46

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Synthèse des résultats

L'objectif général de mes travaux de thèse était d'étudier l'impact d'une déficience développementale en AGPI n-3 sur la fonctionnalité du système mésolimbique et les conséquences sur les processus motivationnels. Pour cela nous avons combiné des approches nutritionnelles et génétiques, et ce afin de tester notre hypothèse dans les différentes conditions offertes par un modèle animal préclinique, de la modélisation des observations cliniques chez l'Homme à l'étude précise des mécanismes mis en jeu et des liens de causalité entre les différents paramètres mesurés.

Nos résultats montrent qu'une déficience en AGPI n-3, depuis le premier jour de gestation jusqu'au sevrage, altère significativement la composition lipidique de l'organisme, incluant le striatum. Il semble par ailleurs présenter certaines spécificités quant à sa sensibilité aux manipulations d'AGPI. Nous avons par la suite mesuré les performances des animaux à l'âge adulte dans des tâches comportementales visant à évaluer la motivation face à l'effort dans le but d'obtenir une récompense, avec pour objectif d'explorer la fonctionnalité des processus motivationnels altérés dans certaines pathologies psychiatriques. Les animaux déficients en AGPI n-3 ont des performances similaires au groupe contrôle dans les tâches à faible demande motivationnelle (FR1-RR20), mais lorsque la demande d'effort à fournir augmente (PRx2) ou qu'une alternative à faible coût leur est offerte (tâche concurrente), leurs performances sont réduites, démontrant la présence d'un déficit motivationnel. De plus, ce déficit motivationnel peut être prévenu lorsque l'on supplémente ces animaux en AGPI n-3 à longues chaînes (DHA + EPA) à la naissance mais pas au sevrage, révélant l'importance majeure des AGPI pour les fonctions cérébrales au cours du développement périnatal. De façon intéressante, nous montrons que la déficience en AGPI n-3 entraîne une insensibilité des animaux à l'effet de l'amphétamine à faible dose, qui conduit à l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine, sur les performances en tâche de PR. Cette observation suggère qu'il existe un lien entre la déficience en AGPI n-3 et l'altération des processus motivationnels dépendant de la transmission dopaminergique mésolimbique, transmission qui par ailleurs a été précédemment observée comme étant altérée dans un modèle de déficience multigénérationnelle (Chalon, 2006; Delion et al., 1997; Kodas et al., 2002; Zimmer et al., 1998).

Nos résultats ont par la suite révélé que la libération de dopamine extracellulaire ainsi que les niveaux protéiques de tyrosine hydroxylase (TH), DAT, RD1 et RD2 dans le NAc n'étaient pas affectés par la déficience développementale en AGPI n-3. Pour évaluer les conséquences fonctionnelles de la déficience sur l'intégrité de la transmission dopaminergique post-synaptique, nous avons effectué dans le NAc des enregistrements électrophysiologiques des MSN, les principaux neurones dopaminoceptifs. Nous avons mis en évidence que la déficience en AGPI n-3 entraînait une réduction de l'excitabilité des dMSN en parallèle d'une augmentation de la transmission inhibitrice spontanée GABAergique qu'ils reçoivent. La fréquence accrue de ces courants post-synaptiques inhibiteurs spontanés (sIPSC) ainsi que l'excitabilité des dMSN sont normalisées par l'activation pharmacologique des RD2 (via utilisation de l'agoniste quinpirole) ou l'inhibition spécifique des iMSN exprimant le RD2 (DREADD-Gi). Ce résultat suggère une dérégulation du contrôle inhibiteur des iMSN sur les dMSN induite par la déficience en AGPI n-3, autrement dit une augmentation de l'inhibition latérale qui, selon le modèle du « go/no go », pourrait être à l'origine des déficits motivationnels. Enfin, nos données préliminaires, complétées par des données obtenues par notre équipe, suggèrent que la signalisation dépendante du RD2 semble être altérée par la déficience en AGPI n-3, en particulier la voie dépendante de la β -arrestine.

Après avoir étudié les conséquences comportementales et neurobiologiques de la déficience développementale en AGPI n-3, nous avons voulu vérifier l'hypothèse de l'existence d'un lien direct entre la modification de la composition en AGPI membranaires dans une population neuronale spécifique et les altérations induites par cette déficience. L'expression de l'enzyme Fat1, permettant la conversion des AGPI n-6 en AGPI n-3, dans les neurones exprimant le RD2, a été suffisante pour normaliser les perturbations électrophysiologiques et motivationnelles. Aucune conséquence comportementale n'a pu être observée lors de l'expression de cette enzyme dans les neurones exprimant le RD1. Ces résultats démontrent que la déficience en AGPI n-3 dans les neurones exprimant le RD2 est nécessaire à l'apparition des perturbations du réseau intra-NAc et des processus motivationnels qui en dépendent. Cela renforce l'hypothèse d'une action sélective de la déficience en AGPI n-3 sur les iMSN.

Nous proposons alors un modèle selon lequel la déficience en AGPI n-3 au sein des phospholipides membranaires entrainerait une altération du fonctionnement du RD2 à la membrane, réduisant la capacité de la dopamine à inhiber le signal de « no go » des iMSN en présence d'un stimulus pertinent, diminuant ainsi le signal « go » des dMSN et donc l'expression adéquate du comportement motivé (Figure 23).

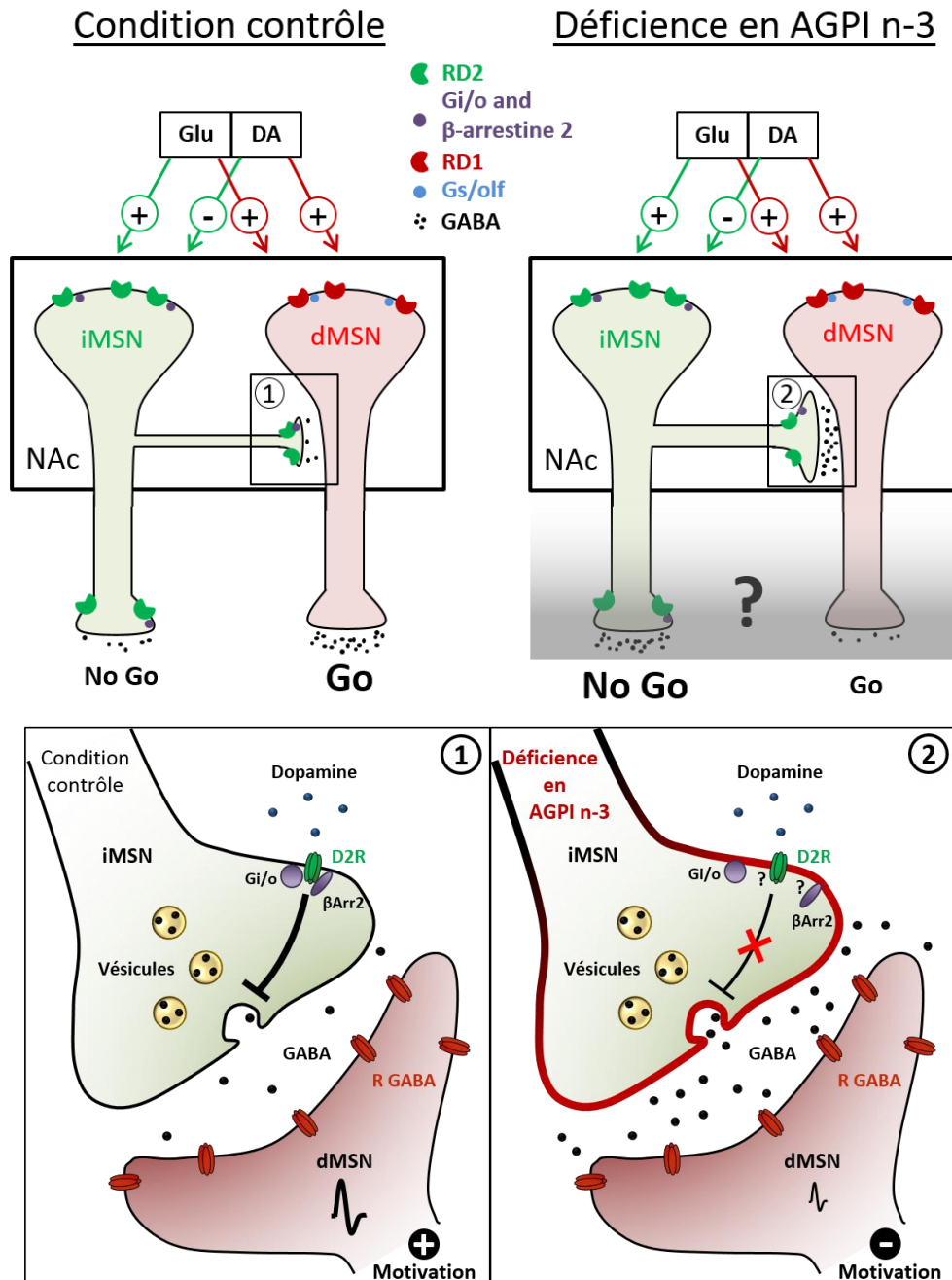


Figure 23 Modèle proposé de l'impact d'une déficience en AGPI n-3 sur la fonctionnalité de la transmission mésolimbique et les conséquences sur les processus motivationnels. Glu : glutamate, DA : dopamine, RD1 : récepteur D1 à la dopamine, RD2 : récepteur D2 à la dopamine, Gi/o : protéine G inhibitrice, Gs/olf : protéine G excitatrice, βArr2 : β-arrestine 2 iMSN : neurones de la voie indirecte, dMSN : neurones de la voie directe, R GABA : récepteur au GABA.

2. Validité de nos approches dans un but préclinique et translationnel

2.1. Validité des modèles de manipulation des AGPI n-3

2.1.1. Choix des régimes expérimentaux modélisant la déficience en AGPI n-3

Le choix du modèle nutritionnel est avant tout basé sur le caractère indispensable des AGPI qui rend leur manipulation par modification des apports extérieurs aisée. Le but était alors de se rapprocher de ce que l'on observe chez l'Homme aux niveaux central et périphérique dans certaines pathologies psychiatriques, c'est-à-dire une déficience en AGPI n-3 qui semble précéder l'apparition des symptômes y compris chez les plus jeunes patients. Le résultat de ce modèle est l'obtention d'un déséquilibre périphérique et central du ratio n-6/n-3 en faveur des n-6 et ce tout au long du développement et jusqu'à l'âge adulte. Plus spécifiquement, cela conduit à une réduction des taux en DHA cérébraux de 30 à 80% selon les études et modèles utilisés (Delpech et al., 2015a; Janssen et al., 2015; Joffre et al., 2016; Labrousse et al., 2018; Moranis et al., 2012; Moriguchi et al., 2000). Nous avons fait le choix de ne pas utiliser la déficience multigénérationnelle dans notre étude afin de s'affranchir de nombreux mécanismes épigénétiques potentiels mis en jeu, rendant les conclusions difficiles. D'autre part, nous posons l'hypothèse qu'une dérégulation de l'accrétion cérébrale des AGPI n-3 au cours du développement d'un individu était suffisante pour entraîner des altérations neurobiologiques et comportementales. Nous avons donc utilisé deux régimes isocaloriques, éliminant ainsi les biais liés à la consommation énergétique, issus de mélanges d'huiles végétales. L'un est équilibré et l'autre déficient en précurseurs d'AGPI n-3 (**Tableau 5**). Le choix de la composition élevée en précurseurs des AGPI n-3 à longue chaîne vient du fait que, chez l'Homme, la consommation en ALA est 15 à 25 fois supérieure à celle en DHA et EPA (Baker et al., 2016). Moins de 1% de cet apport en ALA sert à la synthèse de DHA et d'EPA, synthèse endogène pourtant suffisante pour maintenir des taux cérébraux adéquats (Domenichiello et al., 2015; Lacombe et al., 2017; Metherel et al., 2018).

Le régime équilibré contient donc majoritairement de l'huile de colza riche en ALA avec un ratio n-6/n-3 de 6.7, proche des recommandations faites chez l'Homme. Le régime déficient, composé d'huile de tournesol riche en LA, a un ratio largement déséquilibré, proche de 300, entraînant alors cette baisse significative de DHA chez la descendance comme observé dans notre étude et par d'autres données publiées (Joffre et al., 2016). Par exemple,

nous observons chez la C57 adulte une réduction des taux de DHA de 43% dans le cerveau et 41% dans le striatum.

Régime	Equilibré	Carencé
16 : 0	22,6	7,3
18 : 0	3,3	4,1
Autre AG saturé	1,8	1,6
Total AG saturé	27,7	13,0
16: ln-7	0,2	0,2
18: ln-9	57,9	28,1
18: ln-7	1,5	0,9
Autre AGMI	0,4	0,2
Total AGMI	60,0	29,4
18 : 2 n-6 (AL)	10,6	57,4
20 : 4 n-6 (AA)	ND	ND
Total AGPI n-6	10,7	57,4
18 : 3 n-3 (ALA)	1,6	0,2
18 : 4 n-3	ND	ND
20 : 5 n-3	ND	ND
22: 5 n-3	ND	ND
22: 6 n-3 (DHA)	ND	ND
Total AGPI n-3	1,6	0,2
Total AGPI	12,3	57,6

Tableau 5 : Composition des régimes carencé et équilibré en AGPI n-3 utilisés

Comme nous avons pu le constater, malgré les faibles teneurs en AGPI n-3 dans le régime déficient, les quantités mesurées dans le cerveau de la descendance ne sont pas négligeables. Cela est dû à une supplémentation maternelle en AGPI n-3 d'une part, et à des modifications métaboliques d'autre part. Par exemple, une étude montre que la déficience en AGPI n-3 entraîne une diminution de l'activité de la iPLA2, majoritairement responsable du clivage du DHA des phospholipides, empêchant sa métabolisation et augmentant ainsi sa demi vie dans les membranes cellulaires (Rapoport, 2013). Ces résultats suggèrent que la déficience en AGPI n-3 observée chez l'Homme ne peut pas être uniquement provoquée par des apports alimentaires insuffisants, allant de 10 à 15 n-6 pour 1 n-3 selon les pays (Astorg et al., 2004; Guesnet et al., 2018; Simopoulos, 2011; Tressou et al., 2016) situation largement moins drastique que notre modèle expérimental. Ils sont, en revanche, en faveur d'une interaction entre un potentiel apport en AGPI n-3 alimentaire trop faible et une dysfonction des protéines impliquées dans le métabolisme de ces lipides, comme le suggère l'observation de nombreux polymorphismes cités dans l'introduction. Cela est supporté par les données d'une récente méta-analyse (Su et al., 2018) dans laquelle les auteurs mettent en évidence les effets bénéfiques de la supplémentation en AGPI n-3 sur les symptômes dépressifs et anxieux

en condition pathologique. Cependant, ils ne retrouvent pas cette association dans la population générale saine et pourtant exposée aux mêmes déséquilibres alimentaires (5 études : 3 américaines, 1 japonaise et 1 hollandaise). Cela suppose donc qu'il existe certaines conditions physiopathologiques requises, non identifiées à ce jour, qui permettent d'associer les taux d'AGPI n-3 à la sévérité de ces symptômes. Ces observations rendent l'approche interventionnelle par supplémentation en AGPI n-3 complexe puisqu'en plus de considérer le temps de traitement ou la période d'intervention, il faut considérer qu'en fonction de l'origine de la déficience, certaines supplémentations n'auront pas d'impact clinique (par exemple une supplémentation en précurseurs alors que la machinerie métabolique pour en faire des chaînes longues est non fonctionnelle). L'origine de la déficience en AGPI n-3 dépendrait donc de plusieurs facteurs, génétiques et environnementaux et le facteur nutritionnel, s'il existe, représenterait alors un facteur secondaire aggravant dans le développement de ces pathologies psychiatriques.

2.1.2. Choix des approches de restauration des déficits

L'approche par supplémentation en AGPI n-3, précurseurs (ALA) ou possédant les chaînes les plus longues (EPA et DHA), a également été utilisée de façon similaire aux études interventionnelles cliniques. Nous avons utilisé ici un régime enrichi en huiles de poisson contenant des taux élevés en DHA et EPA (Joffre et al., 2016; Lacombe et al., 2017; Royo et al., 2018) pour déterminer la période développementale de susceptibilité à la déficience. En effet, chez l'Homme, il est établi que les nouveaux nés ont une faible capacité de conversion de l'ALA en DHA, raison pour laquelle l'emploi direct de suppléments enrichis en AGPI n-3 longues chaînes au cours du développement est favorisé (Lauritzen et al., 2016; Makrides et al., 1994). Il est cependant primordial ici de maîtriser les doses d'apport en AGPI n-3 longues chaînes puisqu'un apport trop important de DHA pendant la période périnatale peut entraîner des effets secondaires, comme une diminution des niveaux cérébraux d'AA (Carlson et al., 1991; Lacombe et al., 2017), pouvant aboutir *in fine* à une réduction de l'effet thérapeutique de la supplémentation voire à un potentiel effet délétère.

Le modèle nutritionnel présente des limites lorsqu'il s'agit d'étudier les mécanismes d'action de la déficience en AGPI n-3, puisqu'il ne permet aucune spécificité d'action. En effet,

ce modèle de déficience en AGPI n-3 est largement utilisé en recherche préclinique, et ce dans des domaines variés tels que l'étude du rôle des AGPI dans les pathologies cardiovasculaires, l'obésité, le cancer et les maladies neurologiques (Simopoulos, 2011). Cela reflète le fait que l'approche nutritionnelle induit des perturbations multiples de l'organisme, tant au niveau central que périphérique. Le but de ce projet était de comprendre le rôle des AGPI n-3 au niveau central, et notamment d'étudier leur fonction dans une structure, un réseau ou une population neuronale spécifiquement. Des modèles génétiques de déficience en AGPI n-3 pourraient permettre de répondre à ces questions. Cependant, en l'état actuel des connaissances, aucun n'a été développé et ce en raison de la non spécificité d'action de la plupart des enzymes endogènes impliquées dans régulation du métabolisme des AGPI. De plus, pour agir spécifiquement dans une structure cérébrale par exemple, il faut empêcher le transport venant de la périphérie et la synthèse des AGPI n-3 spécifiquement dans cette région, ce qui implique plusieurs mécanismes et donc différentes protéines cibles. Ces observations nous conduisent à la seule possibilité d'action qui existe actuellement, un modèle transgénique de supplémentation en AGPI n-3, ou plutôt de maintien des taux en AGPI n-3, par utilisation de la souris Fat1. Elle exprime le gène du *C.elegans* permettant de transformer les AGPI n-6 en AGPI n-3 sélectivement. David Ma et son équipe ont développé un modèle murin - modèle que nous avons utilisé dans ce travail - dans lequel l'expression de ce gène est conditionnelle, inducible par la Cre recombinase (Clarke et al., 2014). Ce modèle rend alors possible une approche plus mécanistique puisqu'il permet le maintien durant toute la vie, y compris au cours du développement, d'un équilibre n-6/n-3 indépendamment du régime alimentaire et ce dans n'importe quel type cellulaire, si tant est que le modèle d'expression spécifique de la Cre correspondant existe. L'avantage de ce modèle est donc multiple. Il permet de s'affranchir de la globalité des effets induits, notamment périphériques, par l'utilisation de régimes alimentaires différents puisqu'ici, les animaux sont tous exposés à un régime déficient en AGPI n-3 avec présence ou non de l'enzyme. Il permet également l'étude du rôle des AGPI n-3 dans un compartiment spécifique, en comparant le groupe pour lequel les taux d'AGPI seront maintenus équilibrés via l'activité de la Fat1 dans ce compartiment sélectif au groupe pour lequel ce compartiment est déficient. Enfin, cette enzyme étant exogène, elle possède une action sélective sur les AGPI sans agir sur de potentielles cibles extérieures.

Il faut noter que l'efficacité de ce modèle dans le but de restaurer les taux d'AGPI au niveau du système nerveux central n'avait pas été démontrée et qu'aucune étude jusqu'à aujourd'hui n'avait utilisé ce modèle pour des approches fonctionnelles (Clarke et al., 2014). Les travaux de cette thèse sont les premiers visant à utiliser ce modèle dans le but d'étudier le rôle des AGPI dans des cibles spécifiques et les conséquences sur les fonctions cérébrales. Il s'agit alors de la première démonstration causale entre une déficience en AGPI n-3 dans une population cellulaire spécifique et les conséquences fonctionnelles – ici comportementales et électrophysiologiques.

2.2. Validité des paradigmes comportementaux d'évaluation de la motivation et interprétation quant à la nature des déficits

Les paradigmes comportementaux que nous avons choisis d'utiliser présentent plusieurs avantages. Le PR comme la tâche concurrente sont des paradigmes utilisés aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, ce qui a grandement contribué à l'amélioration de nos connaissances sur les processus motivationnels (Chong et al., 2016; Der-Avakian et al., 2015; Phillips et al., 2018; Salamone and Correa, 2012; Slaney et al., 2018). Les performances des individus dans ces tâches sont largement dépendantes de la transmission dopaminergique mésolimbique (Salamone and Correa, 2012). Les deux paradigmes majoritairement utilisés permettent également d'évaluer différents processus de la motivation, l'une reflétant la volonté de l'individu à fournir un effort croissant dans le but d'obtenir une récompense et l'autre plaçant l'individu dans une situation de choix entre effectuer un effort constant pour obtenir une récompense hautement palatable ou consommer une nourriture libre d'accès possédant une valeur hédonique plus faible. Nos résultats montrent que la déficience en AGPI n-3 induit un déficit des performances opérantes dans les deux tests, renforçant l'hypothèse générale du lien entre déficience en AGPI n-3 et déficits motivationnels.

Nous avons par ailleurs démontré que la déficience en AGPI n-3, ou plus largement l'exposition à deux régimes alimentaires différents, n'entraînait pas de différence de perception hédonique de la récompense alimentaire utilisée dans nos tests comportementaux ainsi que des modifications de processus de prise alimentaire primaire (e.g. modification de la faim ou de l'inhibition post-ingestive) définissant globalement la valeur subjective de la récompense. En effet, ce sont des paramètres majeurs à contrôler lors

de l'étude des processus motivationnels puisqu'ils peuvent interférer avec les performances motivationnelles *per se*, et ainsi conduire à des interprétations erronées, comme le suggère un travail annexe de mon projet de thèse (Ducrocq et al., 2018 en **Annexe 1**).

De plus, nous avons contrôlé que le déficit motivationnel observé chez les animaux déficients en AGPI n-3 n'est pas dû à une altération de leur capacité physique à obtenir la récompense, c'est-à-dire d'une altération de l'activité générale non sélective et non dirigée vers un but. En effet, nous n'observons aucune différence entre nos groupes lorsque la locomotion spontanée est mesurée. De plus, au cours de la tâche de PR, les animaux étaient capables de fournir la même fréquence d'appuis sur le levier par ratio de PR requis, paramètre autrement appelé « ratio requirement » (Carvalho Poyraz et al., 2016). Cela sous-entend que la déficience induit une réduction spécifique de la volonté à obtenir la récompense. Autrement dit, les animaux sont physiquement capables d'effectuer le PR (et perçoivent la récompense de la même manière lorsqu'ils la consomment, voir ci-dessus), mais en ont moins « envie » (Bailey et al., 2016). Les fonctions motrices primaires ne sont donc pas altérées par notre modèle de déficience en AGPI n-3, fonctions pourtant dépendantes de la transmission dopaminergique nigrostriée (Salamone, 1992; Ungerstedt, 1976; Wooten and Trugman, 1989). Il existerait alors une spécificité d'action des AGPI n-3 en fonction de la région striatale, hypothèse que nous discuterons plus tard. Enfin, nous avons constaté que les animaux semblaient être sensibles à la dévaluation de la récompense au terme du protocole expérimental de conditionnement, c'est-à-dire qu'ils diminuaient leurs appuis levier pour obtenir la récompense lorsque celle-ci leur avait été offerte *ad libitum* au préalable (Balleine and Dickinson, 1998). Cela pourrait signifier que nos deux groupes expérimentaux ont une représentation identique de la conséquence de leurs actions et ne sont pas dans un comportement d'habitude. En effet, les comportements habituels peuvent être induits par la répétition routinière de la tâche entraînant la formation d'une association entre le contexte et l'action et résultant en une automaticité du comportement dans ce contexte.

Le déficit observé semble donc être sélectivement motivationnel. Nous pouvons néanmoins aller plus loin dans l'interprétation de nos données. En effet, nous avons observé une diminution de la durée de session dans la tâche de PR chez les animaux déficients en AGPI n-3 mais pas de modification du nombre d'appuis sur le levier renforçant, ni du « breakpoint ». Cette mesure de maintien de l'effort au cours de la tâche de PR est particulièrement sensible à la composante activatrice de la motivation sans mettre en jeu la

vigueur de la réponse opérante comme le propose l'équipe de C. Kellendonk (Donthamsetti et al., 2018). Autrement dit, une activation comportementale plus importante, représentée par un petit nombre d'appuis levier réparti tout au long de la session, se traduit par un investissement comportemental et attentionnel accru dans la tâche proposée, et ce sans nécessairement modifier le nombre total d'appuis levier effectués au cours de celle-ci. Une tâche comportementale a d'ailleurs été mise au point dans le but d'évaluer spécifiquement la composante activatrice sans mettre en jeu la composante motrice et la vigueur de la réponse. En effet, la « progressive hold down task » (Bailey et al., 2015) est une tâche pour laquelle la mesure motivationnelle est représentée par la durée du maintien de l'appui sur le levier dans le but d'obtenir la récompense et non plus par le nombre d'appuis effectué.

Pour aller plus loin dans la compréhension de nos données comportementales, en particulier pour comprendre d'où provient cette réduction de la composante activatrice de la motivation, d'autres paramètres seraient intéressants à évaluer, notamment dans le cadre de l'étude des mécanismes de computation coût-bénéfice (Studer and Knecht, 2016). Nous pourrions étudier séparément la motivation extrinsèque (autrement dit, lorsque la récompense contrôle le comportement : bénéfice extrinsèque) de la motivation intrinsèque (qui traduit la nature satisfaisante de l'action en elle-même ainsi que la perception d'être l'initiateur de l'action : bénéfice intrinsèque) qui, s'ils sont réduits, peuvent tous deux contribuer à la diminution des performances opérantes (Deci et al., 1999; Deci and Ryan, 1985; Nuttin, 1973). Nous pourrions également déterminer si le coût subjectif de l'effort, ou coût intrinsèque à chaque individu, varie entre nos groupes, ce qui se traduirait par une perception de l'effort accrue chez les animaux déficients en AGPI n-3 (Studer and Knecht, 2016). En effet, plus un même effort est perçu comme élevé par un individu, plus l'investissement comportemental dans la tâche associée sera à même d'être réduit. Si la perception du coût n'est pas altérée, alors le déficit motivationnel pourrait s'expliquer par une évaluation de l'effort à fournir correcte, associée à la décision que l'investissement de l'effort demandé dans le but d'obtenir la récompense n'en vaut pas la peine dans le contexte proposé (le coût extrinsèque) (Studer and Knecht, 2016).

Pour récapituler, la déficience en AGPI n-3 diminue la motivation des animaux à fournir un effort pour obtenir une récompense palatable. Cette diminution n'est pas due à la réduction des fonctions motrices non dirigées vers un but ou à une modification de la perception hédonique de la récompense. De plus elle semble spécifiquement altérer la

composante activatrice de la motivation et non la vigueur de la réponse et ce en modifiant préférentiellement la computation du coût de l'action à effectuer. Il est à noter que cette distorsion de la représentation de l'effort est proposée comme étant à l'origine des déficits dits motivationnels dans la dépression et la schizophrénie (Gold et al., 2013; Park et al., 2017).

3. AGPI n-3 et transmission dopaminergique mésolimbique

3.1. Effet de la déficience en AGPI n-3 sur l'inhibition latérale dépendante des iMSN

Nos résultats de patch clamp en cellule entière montrent que la déficience en AGPI n-3 entraîne une réduction de l'excitabilité des dMSN, effet par ailleurs dépendant de la transmission GABAergique et du RD2. De plus l'inhibition pharmacogénétique des iMSN ainsi que le maintien des taux d'AGPI n-3 spécifiquement dans les neurones exprimant le RD2 - dont les iMSN - sont suffisants pour corriger ou prévenir, respectivement, les altérations de l'excitabilité des dMSN. Tout d'abord, il est important de noter que la transmission GABAergique spontanée des iMSN projetant sur les dMSN, que l'on appelle inhibition latérale (Dobbs et al., 2017), a été récemment démontrée comme fonctionnellement impliquée dans la régulation de l'excitabilité des dMSN (Dobbs et al., 2016). L'inhibition latérale des iMSN sur les dMSN est sous le contrôle de la dopamine (Liang et al., 2014), notamment via l'activation du RD2 (Kharkwal et al., 2016; Lemos et al., 2016), qui va induire une levée de ce contrôle inhibiteur. De plus, la désinhibition du dMSN via l'activation du RD2 par un agoniste est plus importante que celle mesurée sur les neurones du VP qui constitue la cible majeure de projection des iMSN en dehors du Str (Dobbs et al., 2016). De façon intéressante, la délétion des RD2 sélectivement dans les iMSN du Str provoque des déficits moteurs et une diminution de la locomotion induite par la cocaïne via la persistance d'une inhibition latérale et ce sans altération de la libération de dopamine (Dobbs et al., 2016; Lemos et al., 2016). Cependant, suite à une surexpression des RD2 dans les iMSN spécifiquement, la motivation des animaux est potentialisée via la désinhibition du VP et non pas des dMSN (Gallo et al., 2018). Cela suggère qu'en condition non pathologique, on peut parvenir à augmenter l'impact de l'inhibition latérale sur le comportement mais pas à le diminuer. Il est donc théoriquement possible qu'une condition pathologique donnée conduise de même à une augmentation de cette inhibition latérale résultant en un déficit comportemental.

Considérant notre modèle, la déficience en AGPI n-3 résulterait alors en une augmentation de l'inhibition latérale des iMSN sur les dMSN induisant une réduction de l'excitabilité de ces neurones et entraînant ainsi une altération de la motivation. En effet, il a préalablement été montré que l'inactivation des dMSN conduisait à une diminution de la motivation (Natsubori et al., 2017). Cet effet pourrait être indépendant de la transmission dopaminergique et directement dépendre de la transmission GABAergique entre les iMSN et les dMSN. Il est cependant peu probable que cet effet soit post-synaptique - modification des taux/efficacité des récepteurs GABA - puisque l'amplitude moyenne des IPSC mesurés sur les dMSN n'est pas modifiée. Il reste la possibilité d'une augmentation des récepteurs GABA_A extrasynaptiques qui pourraient participer à l'augmentation de l'inhibition tonique que nous avons observée (Geng et al., 2017). Cependant, l'augmentation de fréquence des IPSC, sans modification de l'amplitude, suggère que cet effet est bien pré-synaptique. Cette augmentation n'est pas dépendante de l'activité neuronale puisqu'elle est maintenue lorsque la transmission synaptique est bloquée (tétrodotoxine ou TTX). Elle pourrait résulter d'une augmentation de l'exocytose spontanée de GABA, due par exemple à l'augmentation de la fusion vésiculaire. Cette hypothèse semble cependant peu probable puisque la réduction de la fluidité membranaire induite par la déficience en AGPI n-3 entraînerait plutôt une réduction de l'exocytose spontanée en défavorisant la formation du complexe SNARE (Darios and Davletov, 2006) ou en réduisant la formation de vésicules membranaires (Marza et al., 2008; Marza and Lesa, 2006). L'hypothèse la plus probable, selon nous, est qu'une diminution de la fonctionnalité de la voie de signalisation du RD2, induite par la réduction des taux d'AGPI n-3 membranaires, conduirait à cette potentialisation de la transmission GABA. En effet, la dopamine se fixant sur le RD2 situé sur le soma ou sur la terminaison des iMSN, constitue le mécanisme inhibiteur majeur de régulation de cette inhibition latérale (Dobbs et al., 2016; Kharkwal et al., 2016; Lemos et al., 2016; Liang et al., 2014).

Il est également à noter que nos données préliminaires suggèrent que la déficience en AGPI n-3 entraîne une altération de la fonctionnalité de la voie indépendante de la protéine G mettant en jeu la β -arrestine 2. Cette observation est particulièrement intéressante puisque des données récentes démontrent l'importance de l'activation de cette voie sur la même composante motivationnelle activatrice (évaluée via la mesure de durée de la session) qui se trouve être altérée dans notre modèle (Donthamsetti et al., 2018). Dans cette étude, la

surexpression d'un RD2 mutant biaisé vers la voie de signalisation dépendante de la β -arrestine entraîne une augmentation spécifique de la durée de session en tâche de PR sans modifier le nombre d'appuis levier. Cependant, il reste à démontrer que l'activation de cette voie est en relation directe avec l'inhibition de la libération de GABA à la terminaison. En effet, la réduction de l'inhibition latérale via l'activation du RD2 est majoritairement attribuée à la voie dépendante de la protéine Gi, du fait de son effet direct sur les niveaux de calcium intracellulaire qui modulent la fusion vésiculaire (Donthamsetti et al., 2018), voie qui par ailleurs ne semble pas altérée dans notre modèle. Une autre hypothèse possible, pouvant expliquer l'augmentation de la transmission GABAergique concernerait l'impact de la déficience développementale sur la mise en place du réseau au sein du NAc. Elle pourrait induire une augmentation du nombre de collatérales des iMSN projetant sur les dMSN. En effet, cela provoquerait alors une augmentation du nombre de terminaisons inhibitrices et pourrait expliquer la tendance à l'augmentation du RD2 que l'on observe dans le NAc des animaux déficients en AGPI n-3. Ceci est une piste que nous explorerons dans un futur proche.

3.2. Autres populations neuronales potentiellement impliquées

Pour finir, notre hypothèse part du principe que les altérations induites par la déficience en AGPI n-3 et dépendantes de la voie de signalisation du RD2, impactent directement les iMSN GABAergiques, dans lesquels ce récepteur est majoritairement exprimé (Bertran-Gonzalez, 2010; Gerfen et al., 1990; Le Moine and Bloch, 1995). Cependant, d'une part, il existe d'autres sources de GABA modulant l'activité des dMSNs et d'autre part, le RD2 est exprimé par d'autres types cellulaires au sein de cette structure (**Figure 24**). Nous avons donc cherché à identifier le ou les types cellulaires potentiellement impliqués ici. L'expérience qui nous permet d'exclure l'implication de certaines populations neuronales, tout du moins de les exempter d'un effet direct sur l'augmentation de la transmission GABA observée, est celle où nous avons à la fois prévenu la déficience en AGPI n-3 dans tous les neurones exprimant le RD2 via l'expression de la Fat1, et induit l'expression d'un récepteur DREADD-Gi sélectivement dans les neurones exprimant le RD2 du NAc.

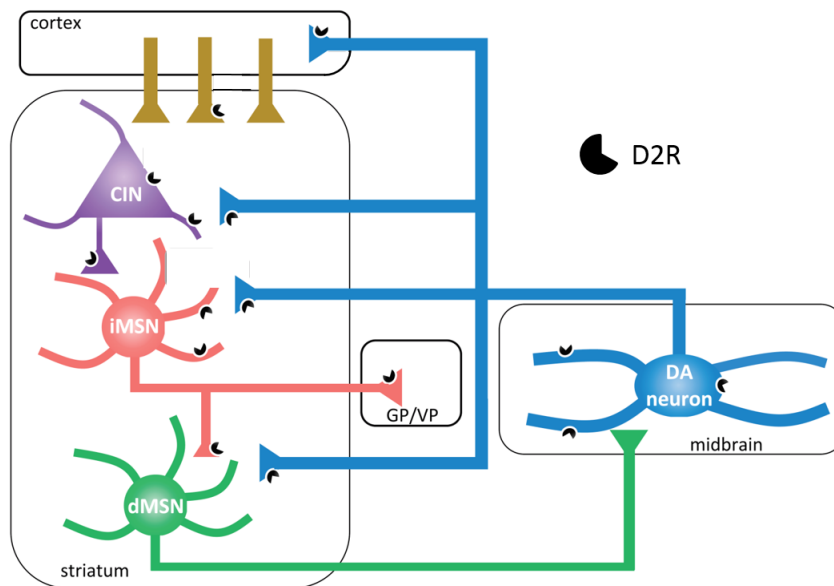


Figure 24 Les RD2 ont une localisation cellulaire hétérogène dans les ganglions de la base. Ils sont présents sur les iMSN de la voie indirecte (environ 50% des neurones du striatum, rouge), sur les neurones dopaminergiques (bleu), sur les interneurones cholinergiques (CIN, 1% des neurones du striatum, violet) et sur les entrées corticales (marron). GP/VP : globus pallidus/pallidum ventral (adaptée de Dobbs et al., 2017)

Puisque ces deux stratégies se sont montrées suffisantes pour normaliser l'augmentation de la fréquence d'IPSC ainsi que l'excitabilité des dMSN, cela sous-entend que les neurones GABA, tels que les interneurones du Str et les projections GABA provenant du VP (Bertran-Gonzalez et al., 2008; Mallet et al., 2016), ne sont pas directement responsables de cet effet. Certaines projections corticales ainsi que les terminaisons dopaminergiques, capables de libérer du GABA et exprimant le RD2 (Bamford, 2004; Melzer et al., 2017; Tritsch et al., 2012), sont aussi à exclure de nos effets puisque l'expression de la DREADD-Gi est restreinte aux neurones dont le corps cellulaire est situé dans le NAc. Enfin, les interneurones cholinergiques expriment le RD2 mais ne sont pas GABAergiques. De plus, ils sont connus pour réguler la libération de dopamine localement dans le Str (Threlfell et al., 2012; Threlfell and Cragg, 2011) mais il existe à ce jour peu d'études sur la fonction directe de ces neurones sur l'activité des MSN (Witten et al., 2010; Zucca et al., 2018). Aussi, seulement 8% de ces neurones expriment la Cre recombinase chez la souris D2cre et une étude récente montre que la surexpression du D2R sélectivement dans ces neurones n'a pas d'effet sur la motivation en tâche de PR (Gallo et al., 2018). Tous ces arguments renforcent l'hypothèse d'une implication

moindre de ces neurones dans les effets observés. Il est donc fort probable que l'augmentation de la transmission de GABA sur les dMSN soit causée directement par les iMSN. La conclusion majeure reste cependant que la déficience en AGPI n-3 dans les neurones exprimant le RD2, incluant les iMSN, est responsable de ces altérations électrophysiologiques et des conséquences comportementales associées.

4. Hypothèse d'une action sélective des AGPI n-3 sur les iMSN dans le NAc

4.1. Spécificités régionales des AGPI

Dans la mesure où les dMSNs et iMSNs sont des neurones très semblables, on peut se demander pourquoi les iMSNs – ou la signalisation du RD2 – seraient plus sensibles aux modifications des taux d'AGPI. Les membranes lipidiques sont des compartiments hétérogènes dans lesquels de nombreux mécanismes de régulation vont contribuer à la modulation des processus cellulaires. Cependant, les potentielles spécificités cellulaires et/ou subcellulaires de la composition lipidique membranaire, ainsi que les fonctions associées, restent peu connues et ce en grande partie à cause de limites techniques. Nous savons, de manière indirecte, que les AGPI n-3 vont impacter le système monoaminergique, et dopaminergique en particulier. A l'inverse, le système glutamatergique, principal système de neurotransmission excitatrice, semble moins sensible aux modulations des taux d'AGPI membranaires. Par exemple, la déficience en AGPI n-3 n'entraîne pas de modifications de gènes impliqués dans la transmission glutamatergique (Kitajka et al., 2004), de la transmission glutamatergique elle-même (Latour et al., 2013) ou de la plasticité dépendante du glutamate (Lafourcade et al., 2011; Thomazeau et al., 2016). De ce constat né l'hypothèse que les différents types synaptiques existants pourraient être également ségrégués de par leur composition lipidique, ce qui expliquerait la sensibilité variable de ces différents systèmes de neurotransmission aux manipulations des taux d'AGPI. Il serait alors intéressant de trier différents types de neurones et de synapses (synaptosomes) pour en comparer les contenus lipidiques - projet en cours au sein de l'équipe - afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Si elle est validée, alors cela impliquerait que la composition membranaire en AG, et notamment en AGPI, modulerait les fonctions cérébrales en agissant spécifiquement sur certains types de neurotransmission, types cellulaires ou compartiments cellulaires. Il est

cependant peu probable que cette spécificité, si elle existe, soit la seule cause des effets d'une déficience en AGPI n-3. En effet, la composition protéique est un autre facteur qui rend chaque cellule et synapse différentes.

4.2. Les AGPI n-3 et les RCPG de classe A

L'hypothèse que nous proposons est qu'en complément de la modulation de la composition en AGPI membranaires particulière, un autre facteur intervient : la présence d'une classe de récepteur particuliers : les RCPG de classe A. Il existe un certain nombre d'études démontrant le rôle direct des AG sur les fonctions protéiques, en particulier les RCPG. L'activité des RCPG de classe A, incluant la rhodopsine, les récepteur adrénergique β_2 et β_1 , le récepteur à l'adénosine RA_{2A} , le RD1 et le RD2, est fortement influencée par la présence de cholestérol à la membrane. Une déplétion en cholestérol, composant majoritaire des radeaux lipidiques, modifie le recrutement de voies de signalisations associées (Cervera et al., 2012; Jastrzebska et al., 2011; Pontier et al., 2008), et ceci est à mettre en relation avec la présence putative d'un site de liaison au cholestérol sur ces récepteurs, mis en évidence par cristallographie (Hanson et al., 2008; Jaakola et al., 2008; Jastrzebska et al., 2011). Il est important de noter que l'excès de cholestérol va cependant entraîner une altération des propriétés membranaires en réduisant de manière importante la fluidité de celle-ci (Cooper, 1978; Dumas et al., 1997; Morita et al., 1997). Notons d'ailleurs que notre modèle de déficience en AGPI n-3 va, entre autres, induire une augmentation des taux de cholestérol dans le Str pouvant résulter en une réduction de la fluidité membranaire. Comme décrit dans l'introduction, l'implication des AGPI dans la fonctionnalité des radeaux lipidiques (Ravacci et al., 2013; Shaikh, 2012; Villar et al., 2016) ainsi que le rôle des AGPI n-3 dans l'interaction avec la rhodopsine et son activation ont par ailleurs été démontrés (Grossfield et al., 2006; Lauwers et al., 2016; Sánchez-Martín et al., 2013). Un des mécanismes possible est que la déficience en DHA entraînerait une diminution du recrutement de la protéine G induite par la lumière (Jastrzebska et al., 2011; Mitchell et al., 2003; Niu et al., 2004) conduisant à une altération des fonctions visuelles chez l'animal (SanGiovanni and Chew, 2005). Toutes ces données indiquent que les AGPI, et le DHA en particulier, peuvent agir comme régulateur de la fonction des RCPG de classe A. Pour ce qui est du RD2, sa structure cristal complète n'ayant été déterminée que très récemment (Wang et al., 2018), aucune étude de modélisation des

interactions de ce récepteur avec les AGPI n'a été réalisée. Il a cependant été montré que son affinité pour un antagoniste dépendait de la présence des PE et PC environnant et diminuait en présence d'AG saturés uniquement (Srivastava et al., 1987). Des données non publiées obtenues au laboratoire et par des collaborateurs de l'équipe montrent que les AGPI vont différenciellement moduler les propriétés fonctionnelles du RD2. *In vitro*, l'affinité du RD2 pour ses ligands (l'antagoniste spipérone, qui par ailleurs est un antipsychotique, et l'agoniste quinpirole) est significativement augmentée quand les phospholipides sont enrichis en DHA. Cet effet est moins important lorsque la membrane est enrichie avec de l'AA et absent avec le DPA, les deux principaux AGPI n-6 à chaîne longue. Néanmoins, des modifications d'affinité de liaison d'un récepteur pour ses ligands ne se traduisent pas forcément par une altération des différentes voies de signalisation en aval de ce récepteur. Nous avons mis en évidence que le recrutement de la protéine G au RD2 suite à son activation par le quinpirole dans des extraits de NAc provenant d'animaux équilibrés ou déficients en AGPI n-3 n'était pas modifié dans notre modèle. De plus, les données obtenues par V. De Smedt-Peyrusse au laboratoire confirment ce résultat puisque la modulation des taux d'AGPI membranaires *in vitro* n'induit pas de modification de la diminution d'AMPc en réponse au quinpirole.

Nous observons cependant que la déficience en AGPI n-3 a un effet en particulier sur la voie indépendante de la protéine G, la voie β -arrestine. En effet, bien qu'insuffisant pour conclure, nous constatons une réduction des taux de base de la β -arrestine 2 chez les animaux déficients en AGPI n-3 ainsi qu'une tendance à la diminution de l'état basal phosphorylé (donc inactif) de la GSK3 β , mise en jeu dans cette voie de signalisation. Cela, en complément de données préliminaires de BRET obtenues par l'équipe montrant que le DHA augmente l'efficacité du recrutement de la β -arrestine 2 au RD2, suggère que ce modèle de déficience en AGPI n-3 a un impact sur la fonctionnalité de cette voie. De plus, les effets comportementaux obtenus, affectant principalement la durée de la session et reflétant la composante activatrice de la motivation, ont été récemment démontrés comme dépendants de cette voie de signalisation spécifiquement (Donthamsetti et al., 2018). Il faut ajouter à cela que nous observons une réduction de l'effet du quinpirole sur la locomotion des animaux déficients en AGPI n-3 ainsi qu'une absence d'effet d'une faible dose d'aripiprazole, agoniste partiel du RD2 proposé comme étant biaisé vers la voie β -arrestine 2 (Allen et al., 2011; Pan et al., 2015), sur la motivation en comparaison au groupe contrôle. Enfin, une étude

démontre que l'effet de l'amphétamine sur la locomotion dépend majoritairement de l'activation de la voie β -arrestine 2 dépendante du RD2, par rapport à la voie dépendante de la protéine G (Peterson et al., 2015), ce qui peut expliquer pourquoi les animaux déficients en AGPI n-3 ne répondent pas à l'amphétamine au cours d'un PR en comparaison aux animaux contrôles.

Nous proposons alors l'hypothèse que la déficience en AGPI n-3, en induisant une altération de la voie β -arrestine 2 sélectivement, entrainerait un déficit motivationnel via l'augmentation de la transmission GABA des iMSN sur les dMSN réduisant ainsi l'excitabilité de la voie directe. Cependant, la limite majeure de cette hypothèse est que la voie β -arrestine 2 n'est pas connue pour moduler directement la libération vésiculaire mais plutôt pour réguler l'expression génique. Comment pourrait-elle alors moduler la libération vésiculaire de GABA au niveau de la synapse ? Les mécanismes induits par l'activation de cette voie de signalisation restent cependant assez méconnus, nous ne pouvons donc pas exclure le potentiel effet causal proposé ci-dessus. Il est également possible que la réduction de la signalisation dépendante de la β -arrestine 2 ait lieu en parallèle de l'altération d'un autre facteur, encore inconnu, responsable de l'effet sur la transmission GABA et l'excitabilité de la voie directe. Ces deux altérations contribueraient alors à réduire la motivation en altérant la transmission dopaminergique post-synaptique. D'autre part, il est également connu que le recrutement des arrestines entraîne l'endocytose du RD2 dans les vésicules à clathrine (Clayton et al., 2014) dont l'internalisation joue un rôle non négligeable dans la régulation de la cinétique de signalisation dépendante de ce récepteur. La déficience en AGPI n-3, du fait de son rôle dans la fluidité membranaire, pourrait alors également interférer avec ce mécanisme. Enfin, un autre mécanisme potentiel dans lequel les AGPI n-3 membranaires sont impliqués concerne la régulation des interactions protéine-protéine. Des données montrent que les AGPI n-3 favorisent l'hétérodimerisation du RD2 avec le récepteur A_{2A} notamment parce que ces deux récepteurs ont une interaction préférentielle avec les phospholipides contenant du DHA (Guixà-González et al., 2016). Ce résultat se trouve être particulièrement intéressant puisque d'une part, le RA_{2A} n'est exprimé au niveau central qu'en grande majorité dans les iMSN du Str (Svenningsson et al., 1999) et d'autre part, son activité, fonctionnellement antagoniste à celle du RD2, est importante pour la régulation des fonctions dopaminergiques dépendantes du RD2, incluant les processus motivationnels (Mingote et al., 2008). Cela constitue une autre piste à étudier pour comprendre l'impact de la déficience sur

la motivation via une action préférentielle sur les propriétés fonctionnelles des iMSN, d'autant plus que nous avons observé une forte augmentation des niveaux protéiques du RA_{2A} dans le NAc des animaux déficients en AGPI n-3.

Pour finir sur les interactions possibles entre RD2 et AGPI n-3, il me semble intéressant de discuter de la spécificité d'action d'une déficience en AGPI n-3 sur les processus motivationnels majoritairement dépendants du NAc ou du moins du striatum ventro-médian. Il faudrait explorer spécifiquement l'effet de la déficience en AGPI n-3 dans le dStr sur les propriétés électrophysiologiques des iMSN et dMSN pour pouvoir réellement parler de spécificité d'action régionale de la déficience en AGPI n-3. Cependant, certaines données supportent la possibilité d'un effet différentiel de la déficience en AGPI n-3 entre le vStr et le dStr. En effet, une équipe a montré qu'il existe une hétérogénéité au sein du Str quant à la sensibilité des RD2 à la dopamine (Marcott et al., 2018). Ils démontrent que les RD2 des iMSN, y compris ceux présents sur les collatéraux, sont plus sensibles à la dopamine dans le NAc par rapport au dStr, indépendamment de la quantité de dopamine présente et de la recapture de celle-ci. De plus, ceci n'est pas le cas d'autres types de récepteurs, localisés au même endroit, comme les récepteurs aux opioïdes. Ils listent plusieurs facteurs pouvant en être responsable dont le type de sous-unité alpha de la protéine G (i vs. o), les protéines régulatrices de l'activité des protéines G, les différents isoformes et dimérisations du RD2, sa localisation et son trafic ainsi que la signalisation dépendante de la β -arrestine 2. De manière intéressante, ces quelques facteurs peuvent également être influencés par la fluidité membranaire et donc par la déficience en AGPI n-3. Ces différences régionales de sensibilité du RD2 pourraient avoir une importance fonctionnelle pour réguler les microcircuits du Str et il est possible que les AGPI n-3 régulent plus fortement les RD2 dont la sensibilité est plus élevée (dans le NAc) puisque cette sensibilité est plus à même d'être modulée.

5. Effet de la déficience en AGPI n-3 sur la transmission mésocorticale

Les altérations motivationnelles ont surtout été associées à une diminution de la transmission dopaminergique dans le vStr. Cependant, certaines structures corticales semblent également jouer un rôle majeur dans l'étiologie des pathologies psychiatriques

comme la schizophrénie, la dépression majeure ou les troubles bipolaires. Pour la schizophrénie par exemple, le CPF pourrait contribuer au développement des altérations motivationnelles puisqu'une association a été observée entre la réduction des performances des patients dans des tâches de choix liées à l'effort, mettant en jeu le vStr et certaines régions corticales, et l'intensité des symptômes négatifs et cognitifs (Adam J Culbreth et al., 2018). Nous observons également des effets délétères de la déficience en AGPI n-3 dans la tâche concurrente, qui impliquerait également l'activité de régions corticales. De plus, les récepteurs à la dopamine, dont le RD2, sont également présents dans le CPF, bien qu'en quantité moindre par rapport au Str. Cela explique d'ailleurs pourquoi nous avons pu observer une expression de la Fat1 dans cette structure chez la souris D2cre. En accord avec notre hypothèse, il est probable que ces régions corticales soient également impactées par la déficience en AGPI n-3. D'autant plus que l'équipe de S. Chalon montre également que la déficience multigénérationnelle en AGPI n-3 altère la libération de dopamine ainsi que les niveaux protéiques de certains marqueurs dopaminergiques dans le NAc et le CPF (Chalon, 2006). Notre équipe a également observé que la libération de dopamine, induite par injection d'amphétamine, été réduite dans le cortex préfrontal des animaux déficient en AGPI n-3. Approfondir l'étude des effets de la déficience en AGPI n-3 sur la transmission dopaminergique mésocorticale et la cognition serait donc particulièrement intéressant.

D'autres paradigmes comportementaux, impliquant plus particulièrement ces structures corticales frontales, pourraient alors être testés. Par exemple, si les altérations induites par la déficience en AGPI n-3 ne sont pas sélectives de la transmission mésolimbique et de la volonté à fournir un effort pour une récompense et que la transmission mésocorticale est également atteinte, il serait intéressant d'évaluer la performance des animaux dans des tâches de motivation face à un effort cognitif (Cocker et al., 2012; Hosking et al., 2014) ou dans d'autres paradigmes comportementaux évaluant la flexibilité comportementale.

6. Implications cliniques

6.1. La déficience en AGPI n-3 dans les pathologies psychiatriques

D'un point de vue translationnel, notre objectif était dans un premier temps, de modéliser chez le rongeur la déficience en AGPI n-3 observée dans différentes pathologies

psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression majeure ou les troubles bipolaires. Jusqu'à présent, nous nous sommes focalisés sur les données concernant les AGPI membranaires de façon générale, comme les variations de DHA, d'EPA, d'AA ou de DPA induites par les régimes équilibrés et déficients. En cela, notre modèle nutritionnel semble récapituler les observations cliniques. Cependant, il est également primordial de s'intéresser aux types de phospholipides contenant ces AGPI. La manipulation des AGPI va effectivement fortement modifier la nature de ces phospholipides, en y remplaçant le DHA par de l'AA ou du DPA. De façon intéressante, nos résultats de lipidomique ont montré que ces modifications semblent avoir lieu préférentiellement dans les PE en comparaison aux PC dans le Str, les deux populations majoritaires de phospholipides. On observe en parallèle dans le Str une réduction de la proportion de PC chez les animaux déficients en AGPI n-3 en faveur des PE. Une étude menée chez 74 patients schizophrènes détermine deux populations de patients en fonction d'une analyse lipidomique des cellules sanguines (Tessier et al., 2016). Le groupe caractérisé par une diminution des proportions de PC et une augmentation de celles des PE présente les symptômes de la pathologie les plus sévères. Les contenus en AGPI n-3 de ces phospholipides n'ont cependant pas été évalués dans cette étude. Cela renforce la validité de notre modèle préclinique évaluant les liens entre la déficience en AGPI n-3 et le développement de pathologies psychiatriques puisqu'il récapitule plusieurs observations cliniques, que ce soit du point de vue lipidique, neurobiologique ou symptomatologique.

6.2. Les AGPI n-3 comme (co)traitement thérapeutique

De façon plus spécifique, déterminer le rôle des AGPI n-3 sur la fonctionnalité du RD2 représente un intérêt non négligeable. Premièrement, les résultats pourront être adaptés à d'autres RCPG, en particulier les RCPG de classe A. De plus, ces résultats apportent des informations importantes quant à l'effet de la déficience en AGPI n-3 sur la transmission dopaminergique en générale. Enfin, le RD2 est la cible principale des antipsychotiques et la plupart des traitements des pathologies psychiatriques ciblent des RCPG. Dans ce contexte, approfondir cette étude pourrait contribuer à découvrir de nouvelles stratégies pour améliorer l'efficacité des traitements existants. En particulier, comprendre les mécanismes précis, physiologiques et pathologiques, ainsi que leurs causes pourrait également permettre de développer une approche pharmacologique plus spécifique ciblant les enzymes du

métabolisme des lipides. En effet, certaines études montrent qu'il existe une interaction entre certains traitements médicamenteux et les apports en lipides, en particulier les AGPI n-3. Le bénéfice thérapeutique de ce genre de cotraitements, par exemple d'un antipsychotique avec une supplémentation en AGPI n-3, a été observé dans plusieurs études cliniques (Whitton et al., 2015). Cela peut être dû à la capacité d'interaction de certains antipsychotiques (halopéridol et rispéridone) avec l'environnement lipidique (Alves et al., 2011). Selon les auteurs, ces substances pourraient, en plus d'agir directement sur le RD2, modifier son activité en agissant sur les lipides eux-mêmes. Il a par ailleurs été mis en évidence que la prise de cocaïne chez le rongeur entraînait des modifications majeures du lipidome (Lin et al., 2017), en particulier une altération dans le NAc et le dStr (supérieur au CPF et à l'HC) et y compris des phospholipides et de leur métabolisme (e.g. la PLA2). Les mécanismes d'actions sont inconnus mais cela montre que, si les AGPI sont impliqués dans la régulation de la transmission dopaminergique, l'inverse était également vrai.

Il est également possible que les AGPI dispensés en aigu, augmentent la fluidité membranaire, ce qui va avoir des conséquences sur les propriétés de celle-ci et des protéines qui la composent, qui sont bien souvent les cibles des médicaments. Moduler la fluidité membranaire pourrait donc contribuer à augmenter l'activation d'un récepteur par son ligand, ce que nous avons par ailleurs observé *in vitro* avec l'antipsychotique spipérone. Cette approche nutritionnelle aigue pourrait donc améliorer l'efficacité d'un traitement mais, sans intervention développementale, il est peu probable qu'elle aboutisse à une amélioration des symptômes par elle-même. En effet, la déficience en AGPI n-3 peut induire des altérations de la mise en place des réseaux neuronaux par exemple, qui ne pourront pas être reversé en post-développement.

L'utilisation de l'aripiprazole dans notre modèle était motivée par le fait qu'il s'agit un antipsychotique aujourd'hui utilisé pour traiter plusieurs pathologies psychiatriques et qui se trouve être efficace pour traiter l'ensemble des symptômes, incluant les symptômes négatifs et dépressifs (Berman et al., 2007; Kane et al., 2000; Kasper et al., 2003; Liemburg et al., 2011; Marcus et al., 2008; Mazza et al., 2009; McEvoy et al., 2007; Park et al., 2011; Petrie et al., 1997; Potkin et al., 2003; Stewart et al., 2014; Weiller et al., 2017). D'autre part, son profil pharmacologique est original puisqu'il agit sur le RD2 en tant qu'agoniste partiel : comme un agoniste en condition de faible occupation du RD2 et comme un antagoniste en présence

d'une forte occupation du récepteur par la dopamine (Kikuchi et al., 1995; Urban et al., 2007; Wood and Reavill, 2007). De plus, il est proposé que sa liaison avec le RD2 module en particulier la voie β -arrestine (Allen et al., 2011). En accord avec cette hypothèse, il est proposé que la voie dépendante de la β -arrestine 2 serait impliquée dans la pathophysiologie de la schizophrénie (Beaulieu et al., 2009) et le développement d'agoniste biaisés pour cette voie est une stratégie thérapeutique en plein essor (Allen et al., 2011; Urban et al., 2007). Nous avons observé dans notre étude, que les animaux déficients en AGPI n-3 ne répondaient pas à une faible dose d'aripirazole en comparaison aux animaux équilibrés au cours d'une tâche motivationnelle. Cela nous a conforté dans l'hypothèse d'une altération des fonctions dépendantes du RD2. Cependant, nous n'avons pas observé d'effet facilitateur de l'aripirazole sur la motivation, et ce quel que soit le groupe expérimental. Lorsque l'on considère les effets cliniques de cette substance, cela semble surprenant. Notre première hypothèse a été que les conditions d'efficacité de l'aripirazole à traiter les symptômes négatifs et dépressifs, n'était pas réunis dans nos groupes expérimentaux. Cela sous-entendait que le groupe déficient en AGPI n-3 n'avait alors pas de réelles altérations dopaminergiques dépendantes du RD2. Nous avons donc effectué une étude parallèle afin d'évaluer plus en détail les effets de cette substance sur les processus motivationnels, hédonique et consommatoire en situation normale et en condition de déplétion dopaminergique, étude dont les résultats sont en annexe (Ducrocq et al., en soumission en **annexe 2**). Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence d'effet facilitateur de l'aripirazole sur la motivation, y compris en condition de déplétion dopaminergique. Cela suppose alors qu'un autre mécanisme d'action pourrait entrer en jeu dans l'effet thérapeutique de l'aripirazole. Par exemple, l'autre cible majoritaire de cette substance est le système sérotoninergique tout comme la plupart des antidépresseurs utilisés aujourd'hui.

6.3. Les différences liées au sexe

Il me semble important de discuter des différences potentielles qu'il peut exister en relation avec le sexe de l'individu. Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié essentiellement la descendance mâle pour nos études. Cependant, de manière intéressante, nous avons tout de même observé que l'effet de la déficience en AGPI n-3 sur les processus motivationnels était similaire entre mâles et femelles. Nous avons également reproduit les

effets de la déficience sur les taux protéiques de la β -arrestine 2 dans le NAc. Cela laisse à penser que les mécanismes mis en jeu par les AGPI n-3 membranaires, au cours du développement et tout au long de la vie, sont indépendants du sexe. En tout cas, cela semble être valable pour les paramètres que l'on mesure et dans le cadre de notre modèle de déficience drastique en AGPI n-3.

En ce qui concerne les pathologies psychiatriques abordées dans cette étude, il est montré que la schizophrénie est légèrement prévalente chez le garçon (Owen et al., 2016) pour qui la sévérité des symptômes négatifs semble également plus importante (Mendrek and Mancini-Marie, 2016). Pour la dépression majeure, la prévalence est plus forte chez les femmes que chez les hommes et la puberté représente la période où cette différence est la plus importante (un facteur au maximum de 2) (Albert, 2015). Dans le cas des désordres bipolaires, il n'est pas reporté de différence entre les sexes dans l'expression de cette pathologie (Diflorio and Jones, 2010). Il ne semble donc pas exister d'association directe et simple entre les symptômes dépressifs et négatifs et le sexe des individus.

Cependant, des études cliniques et précliniques ont mis en évidence des différences liées au sexe sur le métabolisme des AGPI. En effet, plusieurs études démontrent l'existence de variations en fonction du sexe des taux d'AGPI n-3, et de DHA en particulier, qui sont plus élevés chez les femelles (Extier et al., 2010; Geppert et al., 2010; Lin et al., 2016). Cette différence est attribuée à l'effet catalyseur des hormones femelles sur l'activité des désaturases (McNamara et al., 2009a), qui double la conversion de l'ALA en DHA chez la femme. Cela témoignerait de l'importance des AGPI pendant le développement périnatal (Simopoulos, 2011) puisque cette caractéristique permettrait à la mère de subvenir aux besoins grandissants en DHA et AA du fœtus et de l'enfant en développement. Cependant, le potentiel impact d'une déficience en AGPI n-3 sur les fonctions cérébrales, du moins pour celles abordées dans cette étude, ne serait pas différent entre les sexes.

CONCLUSION GENERALE

L'ensemble de ces travaux de thèse a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu par une déficience développementale en AGPI n-3 ainsi que dans l'étude des conséquences comportementales associées. Nous avons en particulier étudié l'implication de cette déficience dans la mise en place d'un endophénotype commun à différentes pathologies psychiatriques, l'altération du système cérébral de récompense et de motivation. Nous avons montré que notre modèle induisait une altération des taux cérébraux en AGPI similaire à ce qui est observé en clinique. De plus, l'altération des taux d'AGPI n-3 va entraîner l'apparition d'un déficit motivationnel en parallèle d'une restructuration de la fonctionnalité du réseau au sein du noyau accumbens, conduisant à une altération de la transmission dopaminergique mésolimbique. Enfin, les modifications des taux d'AGPI, sélectivement dans les neurones dopaminoceptifs de la voie indirecte du noyau accumbens, sont directement responsables de la mise en place des altérations neurobiologiques et du déficit motivationnel.

Cette étude représente la première démonstration causale qu'une altération sélective des niveaux membranaires d'AGPI dans une population neuronale spécifique est suffisante pour induire des déficits comportementaux. Elle renforce également l'hypothèse d'une sensibilité particulière de la transmission synaptique neuromodulatrice, en particulier dopaminergique, à la manipulation des taux d'AGPI. Ces résultats participent également à considérer l'intérêt non négligeable de l'approche transdiagnostique et de l'étude des endophénotypes observés dans différentes pathologies, et ce dans le but d'améliorer la compréhension et le traitement de symptômes spécifiques de ces pathologies. Enfin, nos conclusions apportent de nouveaux éléments quant à l'approche thérapeutique de la supplémentation en AGPI chez le patient, approche pour le moins controversée qui nécessite une compréhension précise du rôle des AGPI dans les fonctions cérébrales pour avoir un bénéfice thérapeutique non négligeable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abi-Dargham, A., 2017. A Dual Hit Model for Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 81, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.008>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (France), 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras: rapport d'expertise collective. ANSES, Maisons-Alfort.
- Akter, K., Gallo, D.A., Martin, S.A., Myronyuk, N., Roberts, R.T., Stercula, K., Raffa, R.B., 2012. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia: Essential fatty acids and schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 37, 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01265.x>
- Alberico, S.L., Cassell, M.D., Narayanan, N.S., 2015. The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 5, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2015.06.001>
- Albert, P., 2015. Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 40, 219–221. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>
- Allen, J.A., Yost, J.M., Setola, V., Chen, X., Sassano, M.F., Chen, M., Peterson, S., Yadav, P.N., Huang, X. -p., Feng, B., Jensen, N.H., Che, X., Bai, X., Frye, S.V., Wetsel, W.C., Caron, M.G., Javitch, J.A., Roth, B.L., Jin, J., 2011. Discovery of -Arrestin-Biased Dopamine D2 Ligands for Probing Signal Transduction Pathways Essential for Antipsychotic Efficacy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 18488–18493. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104807108>
- Allen, K.L., Mori, T.A., Beilin, L., Byrne, S.M., Hickling, S., Oddy, W.H., 2013. Dietary intake in population-based adolescents: support for a relationship between eating disorder symptoms, low fatty acid intake and depressive symptoms. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 26, 459–469. <https://doi.org/10.1111/jhn.12024>
- Alves, I., Staneva, G., Tessier, C., Salgado, G.F., Nuss, P., 2011. The interaction of antipsychotic drugs with lipids and subsequent lipid reorganization investigated using biophysical methods. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1808, 2009–2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.02.021>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. ed. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amminger, G.P., Schäfer, M.R., Papageorgiou, K., Klier, C.M., Cotton, S.M., Harrigan, S.M., Mackinnon, A., McGorry, P.D., Berger, G.E., 2010. Long-Chain ω -3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry* 67, 146. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192>
- Amminger, G.P., Schäfer, M.R., Schlögelhofer, M., Klier, C.M., McGorry, P.D., 2015. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications* 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms8934>
- Anand, A., Barkay, G., Dziedzic, M., Albrecht, D., Karne, H., Zheng, Q.-H., Hutchins, G.D., Normandin, M.D., Yoder, K.K., 2011. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder: Striatal DAT in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 13, 406–413. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x>
- Anderson, A.K., Phelps, E.A., 2001. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 411, 305–309. <https://doi.org/10.1038/35077083>

- Anderson, M.H., Hardcastle, C., Munafò, M.R., Robinson, E.S.J., 2012. Evaluation of a novel translational task for assessing emotional biases in different species. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 12, 373–381. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0076-4>
- Ang, Y.-S., Lockwood, P., Apps, M.A.J., Muhammed, K., Husain, M., 2017. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PLOS ONE* 12, e0169938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169938>
- Apathy: a neuropsychiatric syndrome, 1991. . *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3, 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Appleton, K.M., Sallis, H.M., Perry, R., Ness, A.R., Churchill, R., 2015. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub4>
- Araya, J., Robert, P., Barriga, C., 1994. [Effect of a diet supplemented with soybean oil or fish oil on the reversibility of docosahexaenoic acid deficiency (22:6w3) in the brain and erythrocytes of rats]. *Arch Latinoam Nutr* 44, 105–111.
- Arvindakshan, M., Sitasawad, S., Debsikdar, V., Ghate, M., Evans, D., Horrobin, D.F., Bennett, C., Ranjekar, P.K., Mahadik, S.P., 2003. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 53, 56–64.
- Ashok, A.H., Marques, T.R., Jauhar, S., Nour, M.M., Goodwin, G.M., Young, A.H., Howes, O.D., 2017. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry* 22, 666–679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
- Astorg, P., Arnault, N., Czernichow, S., Noisette, N., Galan, P., Hercberg, S., 2004. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 39, 527–535.
- Athanasiu, L., Mattingsdal, M., Kähler, A.K., Brown, A., Gustafsson, O., Agartz, I., Giegling, I., Muglia, P., Cichon, S., Rietschel, M., Pietiläinen, O.P.H., Peltonen, L., Bramon, E., Collier, D., Clair, D.S., Sigurdsson, E., Petursson, H., Rujescu, D., Melle, I., Steen, V.M., Djurovic, S., Andreassen, O.A., 2010. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. *Journal of Psychiatric Research* 44, 748–753. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.02.002>
- Baggio, H.C., Segura, B., Garrido-Millan, J.L., Marti, M.-J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Tolosa, E., Junque, C., 2015. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy: FRONTOSTRIATAL CONNECTIVITY AND APATHY IN PD. *Movement Disorders* 30, 671–679. <https://doi.org/10.1002/mds.26137>
- Bailey, M.R., Jensen, G., Taylor, K., Mezas, C., Williamson, C., Silver, R., Simpson, E.H., Balsam, P.D., 2015. A novel strategy for dissecting goal-directed action and arousal components of motivated behavior with a progressive hold-down task. *Behavioral Neuroscience* 129, 269–280. <https://doi.org/10.1037/bne0000060>
- Bailey, M.R., Simpson, E.H., Balsam, P.D., 2016. Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiology of Learning and Memory* 133, 233–256. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.07.015>
- Baker, E.J., Miles, E.A., Burdge, G.C., Yaqoob, P., Calder, P.C., 2016. Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Progress in Lipid Research* 64, 30–56. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.07.002>

- Balleine, B.W., Dickinson, A., 1998. Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407–419.
- Bamford, N.S., 2004. Dopamine Modulates Release from Corticostriatal Terminals. *Journal of Neuroscience* 24, 9541–9552. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2891-04.2004>
- Bamford, N.S., Wightman, R.M., Sulzer, D., 2018. Dopamine's Effects on Corticostriatal Synapses during Reward-Based Behaviors. *Neuron* 97, 494–510. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.006>
- Barbosa, N.R., Junqueira, R.M., Vallada, H.P., Gattaz, W.F., 2007. Association between BanI genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257, 340–343. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0736-0>
- Barch, D.M., Dowd, E.C., 2010. Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal-Striatal Interactions. *Schizophrenia Bulletin* 36, 919–934. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq068>
- Barch, D.M., Pagliaccio, D., Luking, K., 2015. Mechanisms Underlying Motivational Deficits in Psychopathology: Similarities and Differences in Depression and Schizophrenia, in: Simpson, E.H., Balsam, P.D. (Eds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation*. Springer International Publishing, Cham, pp. 411–449. https://doi.org/10.1007/7854_2015_376
- Barch, D.M., Sheffield, J.M., 2017. Cognitive Control in Schizophrenia: Psychological and Neural Mechanisms, in: Egner, T. (Ed.), *The Wiley Handbook of Cognitive Control*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, pp. 556–580. <https://doi.org/10.1002/9781118920497.ch31>
- Barch, D.M., Treadway, M.T., Schoen, N., 2014. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of Abnormal Psychology* 123, 387–397. <https://doi.org/10.1037/a0036299>
- Bardgett, M.E., Depenbrock, M., Downs, N., Points, M., Green, L., 2009. Dopamine modulates effort-based decision making in rats. *Behavioral Neuroscience* 123, 242–251. <https://doi.org/10.1037/a0014625>
- Bari, A.A., Pierce, R.C., 2005. D1-like and D2 dopamine receptor antagonists administered into the shell subregion of the rat nucleus accumbens decrease cocaine, but not food, reinforcement. *Neuroscience* 135, 959–968. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.048>
- Barrett, S.P., Pihl, R.O., Benkelfat, C., Brunelle, C., Young, S.N., Leyton, M., 2008. The role of dopamine in alcohol self-administration in humans: Individual differences. *European Neuropsychopharmacology* 18, 439–447. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.01.008>
- Bascoul-Colombo, C., Guschina, I.A., Maskrey, B.H., Good, M., O'Donnell, V.B., Harwood, J.L., 2016. Dietary DHA supplementation causes selective changes in phospholipids from different brain regions in both wild type mice and the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1861, 524–537. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.03.005>
- Baumeister, A.A., Francis, J.L., 2002. Historical Development of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Journal of the History of the Neurosciences* 11, 265–277. <https://doi.org/10.1076/jhin.11.3.265.10391>

- Baunez, C., Amalric, M., Robbins, T.W., 2002. Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 22, 562–568.
- Bazin, R.P., Layé, S., 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 15, 771–785.
<https://doi.org/10.1038/nrn3820>
- Beaulieu, J.-M., Gainetdinov, R.R., 2011. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews* 63, 182–217.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- Beaulieu, J.-M., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2009. Akt/GSK3 Signaling in the Action of Psychotropic Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 49, 327–347.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634>
- Belin, D., Mar, A.C., Dalley, J.W., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2008. High Impulsivity Predicts the Switch to Compulsive Cocaine-Taking. *Science* 320, 1352–1355.
<https://doi.org/10.1126/science.1158136>
- Beltz, B.S., Tlusty, M.F., Benton, J.L., Sandeman, D.C., 2007. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neuroscience Letters* 415, 154–158.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.010>
- Benkert, O., Müller-Siecheneder, F., Wetzel, H., 1995. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *European Neuropsychopharmacology* 5, 43–53. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)00022-H](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)00022-H)
- Ben-Shaanan, T.L., Schiller, M., Azulay-Debby, H., Korin, B., Boshnak, N., Koren, T., Krot, M., Shakya, J., Rahat, M.A., Hakim, F., Rolls, A., 2018. Modulation of anti-tumor immunity by the brain's reward system. *Nature Communications* 9.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05283-5>
- Bentivoglio, M., Morelli, M., 2005. Chapter I The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain, in: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier, pp. 1–107.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8196\(05\)80005-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8196(05)80005-3)
- Berger, G.E., Proffitt, T.-M., McConchie, M., Yuen, H., Wood, S.J., Amminger, G.P., Brewer, W., McGorry, P.D., 2007. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 68, 1867–1875.
- Berke, J.D., 2018. What does dopamine mean? *Nature Neuroscience* 21, 787–793.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Berlin, I., Givry-Steiner, L., Lecrubier, Y., Puech, A.J., 1998. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *European Psychiatry* 13, 303–309.
[https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(98\)80048-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(98)80048-5)
- Berman, R.M., Marcus, R.N., Swanink, R., McQuade, R.D., Carson, W.H., Corey-Lisle, P.K., Khan, A., 2007. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 68, 843–853.
- Berridge, K.C., 2004. Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior* 81, 179–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.004>
- Berridge, K.C., 2000. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 173–198.
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28, 309–369.

- Bertran-Gonzalez, J., 2010. What is the degree of segregation between striatonigral and striatopallidal projections? *Frontiers in Neuroanatomy* 4. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00136>
- Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamalas, M., Herve, D., Valjent, E., Girault, J.-A., 2008. Opposing Patterns of Signaling Activation in Dopamine D1 and D2 Receptor-Expressing Striatal Neurons in Response to Cocaine and Haloperidol. *Journal of Neuroscience* 28, 5671–5685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1039-08.2008>
- Bezzina, G., Boon, F.S. den, Hampson, C.L., Cheung, T.H.C., Body, S., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Anderson, I.M., Deakin, J.F.W., 2008. Effect of quinolinic acid-induced lesions of the subthalamic nucleus on performance on a progressive-ratio schedule of reinforcement: A quantitative analysis. *Behavioural Brain Research* 195, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.005>
- Bijleveld, E., Custers, R., Aarts, H., 2012. Adaptive reward pursuit: How effort requirements affect unconscious reward responses and conscious reward decisions. *Journal of Experimental Psychology: General* 141, 728–742. <https://doi.org/10.1037/a0027615>
- Bischof, M., Obermann, C., Hartmann, M.N., Hager, O.M., Kirschner, M., Kluge, A., Strauss, G.P., Kaiser, S., 2016. The brief negative symptom scale: validation of the German translation and convergent validity with self-rated anhedonia and observer-rated apathy. *BMC Psychiatry* 16. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1118-9>
- Bismark, A.W., Thomas, M.L., Tarasenko, M., Shiluk, A.L., Rackelmann, S.Y., Young, J.W., Light, G.A., 2018. Relationship between effortful motivation and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 193, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.042>
- Bjork, J.M., Grant, S.J., Chen, G., Hommer, D.W., 2014. Dietary Tyrosine/Phenylalanine Depletion Effects on Behavioral and Brain Signatures of Human Motivational Processing. *Neuropsychopharmacology* 39, 595–604. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.232>
- Bland, A.R., Roiser, J.P., Mehta, M.A., Schei, T., Boland, H., Campbell-Meiklejohn, D.K., Emsley, R.A., Munafo, M.R., Penton-Voak, I.S., Seara-Cardoso, A., Viding, E., Voon, V., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Elliott, R., 2016. EMOTICOM: A Neuropsychological Test Battery to Evaluate Emotion, Motivation, Impulsivity, and Social Cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00025>
- Blundo, C., Gerace, C., 2015. Dopamine agonists can improve pure apathy associated with lesions of the prefrontal-basal ganglia functional system. *Neurological Sciences* 36, 1197–1201. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2061-5>
- Bodkin, J.A., Siris, S.G., Bermanzohn, P.C., Hennen, J., Cole, J.O., 2005. Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of Selegiline Augmentation of Antipsychotic Medication to Treat Negative Symptoms in Outpatients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162, 388–390. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.388>
- Bokor, S., Dumont, J., Spinneker, A., Gonzalez-Gross, M., Nova, E., Widhalm, K., Moschonis, G., Stehle, P., Amouyel, P., De Henauw, S., Molnàr, D., Moreno, L.A., Meirhaeghe, A., Dallongeville, J., on behalf of the HELENA Study Group, 2010. Single nucleotide polymorphisms in the *FADS* gene cluster are associated with delta-5 and delta-6 desaturase activities estimated by serum fatty acid ratios. *Journal of Lipid Research* 51, 2325–2333. <https://doi.org/10.1194/jlr.M006205>
- Bondi, C.O., Taha, A.Y., Tock, J.L., Totah, N.K.B., Cheon, Y., Torres, G.E., Rapoport, S.I., Moghaddam, B., 2014. Adolescent Behavior and Dopamine Availability Are Uniquely

- Sensitive to Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency. *Biological Psychiatry* 75, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.007>
- Bonnelle, V., Veromann, K.-R., Burnett Heyes, S., Lo Sterzo, E., Manohar, S., Husain, M., 2015. Characterization of reward and effort mechanisms in apathy. *Journal of Physiology-Paris* 109, 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.04.002>
- Bosch-Bouju, C., Larrieu, T., Linders, L., Manzoni, O.J., Layé, S., 2016. Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Nucleus Accumbens Controls Vulnerability to Anxiety after Social Defeat Stress. *Cell Reports* 16, 1237–1242. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.082>
- Bosetti, F., 2007. Arachidonic acid metabolism in brain physiology and pathology: lessons from genetically altered mouse models: Brain arachidonate metabolism in knockout mice. *Journal of Neurochemistry* 102, 577–586. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04558.x>
- Botvinick, M.M., Huffstetler, S., McGuire, J.T., 2009. Effort discounting in human nucleus accumbens. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 9, 16–27. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.1.16>
- Boudrault, C., Bazinet, R.P., Kang, J.X., Ma, D.W.L., 2010. Cyclooxygenase-2 and n-6 PUFA are lower and DHA is higher in the cortex of fat-1 mice. *Neurochemistry International* 56, 585–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.12.022>
- Bourre, J.-M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G., Durand, G., 1989. The Effects of Dietary α -Linolenic Acid on the Composition of Nerve Membranes, Enzymatic Activity, Amplitude of Electrophysiological Parameters, Resistance to Poisons and Performance of Learning Tasks in Rats. *The Journal of Nutrition* 119, 1880–1892. <https://doi.org/10.1093/jn/119.12.1880>
- Braarud, H., Markhus, M., Skotheim, S., Stormark, K., Frøyland, L., Graff, I., Kjellevold, M., 2018. Maternal DHA Status during Pregnancy Has a Positive Impact on Infant Problem Solving: A Norwegian Prospective Observation Study. *Nutrients* 10, 529. <https://doi.org/10.3390/nu10050529>
- Brébion, G., Bressan, R.A., Pilowsky, L.S., David, A.S., 2009. Depression, Avolition, and Attention Disorders in Patients with Schizophrenia: Associations with Verbal Memory Efficiency. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 21, 206–215. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.2.206>
- Brecher, P., Kuan, H.T., 1979. Lipoprotein lipase and acid lipase activity in rabbit brain microvessels. *J. Lipid Res.* 20, 464–471.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, A.K., Jankowski, Z., Kumaritlake, J., Henneberg, M., Gos, T., 2014. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Broadhurst, C.L., Wang, Y., Crawford, M.A., Cunnane, S.C., Parkinson, J.E., Schmidt, W.F., 2002. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp. Biochem. Physiol. B, Biochem. Mol. Biol.* 131, 653–673.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Hikosaka, O., 2010. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron* 68, 815–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
- Buot, A., Yelnik, J., 2012. Functional anatomy of the basal ganglia: Limbic aspects. *Revue Neurologique* 168, 569–575. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.06.015>

- Burdick, K.E., Braga, R.J., Gopin, C.B., Malhotra, A.K., 2014. Dopaminergic Influences on Emotional Decision Making in Euthymic Bipolar Patients. *Neuropsychopharmacology* 39, 274–282. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.177>
- Burke, D.A., Rotstein, H.G., Alvarez, V.A., 2017. Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron* 96, 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.019>
- Burton, A.C., Nakamura, K., Roesch, M.R., 2015. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: Neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiology of Learning and Memory* 117, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.003>
- Caires, R., Sierra-Valdez, F.J., Millet, J.R.M., Herwig, J.D., Roan, E., Vásquez, V., Cordero-Morales, J.F., 2017. Omega-3 Fatty Acids Modulate TRPV4 Function through Plasma Membrane Remodeling. *Cell Reports* 21, 246–258. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.029>
- Calabrese, J.R., Fava, M., Garibaldi, G., Grunze, H., Krystal, A.D., Laughren, T., Macfadden, W., Marin, R., Nierenberg, A.A., Tohen, M., 2014. Methodological approaches and magnitude of the clinical unmet need associated with amotivation in mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 168, 439–451. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.056>
- Calder, P.C., 2012. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *Journal of Nutrition* 142, 592S–599S. <https://doi.org/10.3945/jn.111.155259>
- Calderon, F., Kim, H.-Y., 2004. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry* 90, 979–988. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x>
- Camardese, G., Di Giuda, D., Di Nicola, M., Cocciolillo, F., Giordano, A., Janiri, L., Guglielmo, R., 2014. Imaging studies on dopamine transporter and depression: A review of literature and suggestions for future research. *Journal of Psychiatric Research* 51, 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.006>
- Cannon, D.M., Klaver, J.M., Peck, S.A., Rallis-Voak, D., Erickson, K., Drevets, W.C., 2009. Dopamine Type-1 Receptor Binding in Major Depressive Disorder Assessed Using Positron Emission Tomography and [11C]NNC-112. *Neuropsychopharmacology* 34, 1277–1287. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.194>
- Capuron, L., Pagnoni, G., Drake, D.F., Woolwine, B.J., Spivey, J.R., Crowe, R.J., Votaw, J.R., Goodman, M.M., Miller, A.H., 2012. Dopaminergic Mechanisms of Reduced Basal Ganglia Responses to Hedonic Reward During Interferon Alfa Administration. *Archives of General Psychiatry* 69, 1044. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094>
- Cardinal, R.N., 2001. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 292, 2499–2501. <https://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carlson, S.E., Cooke, R.J., Rhodes, P.G., Peebles, J.M., Werkman, S.H., Tolley, E.A., 1991. Long-Term Feeding of Formulas High in Linolenic Acid and Marine Oil to Very Low Birth Weight Infants: Phospholipid Fatty Acids. *Pediatric Research* 30, 404–412. <https://doi.org/10.1203/00006450-199111000-00003>
- Carrié, I., Clément, M., de Javel, D., Francès, H., Bourre, J.M., 2000a. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J. Lipid Res.* 41, 465–472.
- Carrié, I., Guesnet, P., Bourre, J.M., Francès, H., 2000b. Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice. *Br. J. Nutr.* 83, 439–447.

- Carriere, N., Besson, P., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Delmaire, C., Devos, D., 2014. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: A magnetic resonance imaging shape analysis: An Mri Shape Analysis. *Movement Disorders* 29, 897–903. <https://doi.org/10.1002/mds.25904>
- Carvalho Poyraz, F., Holzner, E., Bailey, M.R., Meszaros, J., Kenney, L., Kheirbek, M.A., Balsam, P.D., Kellendonk, C., 2016. Decreasing Striatopallidal Pathway Function Enhances Motivation by Energizing the Initiation of Goal-Directed Action. *Journal of Neuroscience* 36, 5988–6001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0444-16.2016>
- Carver, J.D., Benford, V.J., Han, B., Cantor, A.B., 2001. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res. Bull.* 56, 79–85.
- Caseras, X., Lawrence, N.S., Murphy, K., Wise, R.G., Phillips, M.L., 2013. Ventral Striatum Activity in Response to Reward: Differences Between Bipolar I and II Disorders. *American Journal of Psychiatry* 170, 533–541. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020169>
- Casey, K.F., Benkelfat, C., Cherkasova, M.V., Baker, G.B., Dagher, A., Leyton, M., 2014. Reduced Dopamine Response to Amphetamine in Subjects at Ultra-High Risk for Addiction. *Biological Psychiatry* 76, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.033>
- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., James, R.S., Ebens, C.L., Walter, J.M., Zijdenbos, A., Evans, A.C., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., 2002. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288, 1740–1748.
- Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., Krack, P., 2014. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 13, 287–305. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70294-1)
- Catalan, J., Moriguchi, T., Slotnick, B., Murthy, M., Greiner, R.S., Salem, N., 2002. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav. Neurosci.* 116, 1022–1031.
- Caul, W.F., Brindle, N.A., 2001. Schedule-dependent effects of haloperidol and amphetamine: multiple-schedule task shows within-subject effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68, 53–63.
- Celver, J., Sharma, M., Kovoov, A., 2012. D2-Dopamine receptors target regulator of G protein signaling 9-2 to detergent-resistant membrane fractions: D2R targets RGS9-2 to DRM. *Journal of Neurochemistry* 120, 56–69. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07559.x>
- Cetin, T., Freudenberg, F., Fuchtemeier, M., Koch, M., 2004. Dopamine in the orbitofrontal cortex regulates operant responding under a progressive ratio of reinforcement in rats. *Neuroscience Letters* 370, 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.08.002>
- Chalon, S., 2006. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75, 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.005>
- Chambers, R., 2002. Motivational Responses to Natural and Drug Rewards in Rats with Neonatal Ventral Hippocampal Lesions An Animal Model of Dual Diagnosis Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27, 889–905. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00365-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00365-2)

- Chau, D.T., Roth, R.M., Green, A.I., 2004. The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 6, 391–399.
- Cheeta, S., Brooks, S., Willner, P., 1995. Effects of reinforcer sweetness and the D2/D3 antagonist raclopride on progressive ratio operant performance. *Behav Pharmacol* 6, 127–132.
- Chen, A.T., Chibnall, J.T., Nasrallah, H.A., 2015. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry* 27, 289–296.
- Chen, C.T., Green, J.T., Orr, S.K., Bazinet, R.P., 2008. Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 79, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.003>
- Chen, C.T., Liu, Z., Bazinet, R.P., 2011. Rapid de-esterification and loss of eicosapentaenoic acid from rat brain phospholipids: an intracerebroventricular study: Rapid loss of eicosapentaenoic acid from brain phospholipids. *Journal of Neurochemistry* 116, 363–373. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07116.x>
- Chen, C.T., Liu, Z., Ouellet, M., Calon, F., Bazinet, R.P., 2009. Rapid β -oxidation of eicosapentaenoic acid in mouse brain: An in situ study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 80, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.01.005>
- Chevallier, C., Grèzes, J., Molesworth, C., Berthoz, S., Happé, F., 2012. Brief Report: Selective Social Anhedonia in High Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42, 1504–1509. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1364-0>
- Chhetry, B.T., Hezghia, A., Miller, J.M., Lee, S., Rubin-Falcone, H., Cooper, T.B., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Sublette, M.E., 2016. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and white matter changes in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 75, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.007>
- Chiu, C.-C., Huang, S.-Y., Su, K.-P., Lu, M.-L., Huang, M.-C., Chen, C.-C., Shen, W.W., 2003. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 13, 99–103.
- Cho, H.P., Nakamura, M.T., Clarke, S.D., 1999. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J. Biol. Chem.* 274, 471–477.
- Chong, T.T.-J., 2018. Updating the role of dopamine in human motivation and apathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.010>
- Chong, T.T.-J., Apps, M., Giehl, K., Sillence, A., Grima, L.L., Husain, M., 2017. Neurocomputational mechanisms underlying subjective valuation of effort costs. *PLOS Biology* 15, e1002598. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002598>
- Chong, T.T.-J., Bonnelle, V., Husain, M., 2016. Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 71–100. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.002>
- Chong, T.T.-J., Bonnelle, V., Manohar, S., Veromann, K.-R., Muhammed, K., Tofaris, G.K., Hu, M., Husain, M., 2015. Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex* 69, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.04.003>
- Chong, T.T.-J., Husain, M., 2016. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 389–426. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.007>
- Chowdari, K.V., Brandstaetter, B., Semwal, P., Bhatia, T., Deshpande, S., Reddy, R., Wood, J., Weinberg, C.R., Thelma, B.K., Nimgaonkar, V.L., 2001. Association studies of cytosolic

- phospholipase A2 polymorphisms and schizophrenia among two independent family-based samples. *Psychiatr. Genet.* 11, 207–212.
- Civelli, O., 1995. Minireview: The Neuroreceptors: One Key for Many Locks. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 15, 161–172.
<https://doi.org/10.3109/10799899509045214>
- Clandinin, M. T., Chappell, J.E., Leong, S., Heim, T., Swyer, P.R., Chance, G.W., 1980. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum. Dev.* 4, 121–129.
- Clandinin, M.T., Chappell, J.E., Leong, S., Heim, T., Swyer, P.R., Chance, G.W., 1980. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Human Development* 4, 131–138. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(80\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0378-3782(80)90016-X)
- Clarke, S.E., Kang, J.X., Ma, D.W.L., 2014. The iFat1 transgene permits conditional endogenous n-3 PUFA enrichment both in vitro and in vivo. *Transgenic Research* 23, 489–501.
<https://doi.org/10.1007/s11248-014-9788-x>
- Clayton, C.C., Donthamsetti, P., Lambert, N.A., Javitch, J.A., Neve, K.A., 2014. Mutation of Three Residues in the Third Intracellular Loop of the Dopamine D₂ Receptor Creates an Internalization-defective Receptor. *Journal of Biological Chemistry* 289, 33663–33675. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.605378>
- Clayton, E.H., Hanstock, T.L., Hirneth, S.J., Kable, C.J., Garg, M.L., Hazell, P.L., 2009. Reduced mania and depression in juvenile bipolar disorder associated with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *European Journal of Clinical Nutrition* 63, 1037–1040. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.81>
- Clayton, E.H., Hanstock, T.L., Hirneth, S.J., Kable, C.J., Garg, M.L., Hazell, P.L., 2008. Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Blood of Children and Adolescents with Juvenile Bipolar Disorder. *Lipids* 43, 1031–1038. <https://doi.org/10.1007/s11745-008-3224-z>
- Cléry-Melin, M.-L., Schmidt, L., Lafargue, G., Baup, N., Fossati, P., Pessiglione, M., 2011. Why Don't You Try Harder? An Investigation of Effort Production in Major Depression. *PLoS ONE* 6, e23178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023178>
- Cocker, P.J., Hosking, J.G., Benoit, J., Winstanley, C.A., 2012. Sensitivity to Cognitive Effort Mediates Psychostimulant Effects on a Novel Rodent Cost/Benefit Decision-Making Task. *Neuropsychopharmacology* 37, 1825–1837.
<https://doi.org/10.1038/npp.2012.30>
- Cofer, C.N., Appley, M.H., 1967. *Motivation: theory and research*. Wiley.
- Collins, A.G.E., Frank, M.J., 2016. Surprise! Dopamine signals mix action, value and error. *Nature Neuroscience* 19, 3–5. <https://doi.org/10.1038/nn.4207>
- Colombo, J., Kannass, K.N., Jill Shaddy, D., Kundurthi, S., Maikranz, J.M., Anderson, C.J., Blaga, O.M., Carlson, S.E., 2004. Maternal DHA and the Development of Attention in Infancy and Toddlerhood. *Child Development* 75, 1254–1267. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00737.x>
- Conklin, S.M., Gianaros, P.J., Brown, S.M., Yao, J.K., Hariri, A.R., Manuck, S.B., Muldoon, M.F., 2007. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neuroscience Letters* 421, 209–212.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.086>
- Conklin, S.M., Runyan, C.A., Leonard, S., Reddy, R.D., Muldoon, M.F., Yao, J.K., 2010. Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate

- cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.12.002>
- Connor, W.E., Neuringer, M., Lin, D.S., 1990. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J. Lipid Res.* 31, 237–247.
- Cooper, J.A., Arulpragasam, A.R., Treadway, M.T., 2018. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.024>
- Cooper, J.A., Tucker, V.L., Papakostas, G.I., 2014. Resolution of sleepiness and fatigue: A comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *Journal of Psychopharmacology* 28, 118–124. <https://doi.org/10.1177/0269881113514878>
- Cooper, R.A., 1978. Influence of increased membrane cholesterol on membrane fluidity and cell function in human red blood cells. *Journal of Supramolecular Structure* 8, 413–430. <https://doi.org/10.1002/jss.400080404>
- Cooper, S., Robison, A.J., Mazei-Robison, M.S., 2017. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics* 14, 687–697. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>
- Cordain, L., Eaton, S.B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B.A., O’Keefe, J.H., Brand-Miller, J., 2005. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81, 341–354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>
- Covault, J., Pettinati, H., Moak, D., Mueller, T., Kranzler, H.R., 2004. Association of a long-chain fatty acid-CoA ligase 4 gene polymorphism with depression and with enhanced niacin-induced dermal erythema. *American Journal of Medical Genetics* 127B, 42–47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20156>
- Craig, W., 1917. Appetites and Aversions as Constituents of Instincts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 3, 685–688.
- Craufurd, D., Thompson, J.C., Snowden, J.S., 2001. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14, 219–226.
- Crawford, M.A., Bloom, M., Broadhurst, C.L., Schmidt, W.F., Cunnane, S.C., Galli, C., Gehbremeskel, K., Linseisen, F., Lloyd-Smith, J., Parkington, J., 1999. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 34 Suppl, S39-47.
- Crow, T.J., 1972. A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. *Brain Res.* 36, 265–273.
- Croxson, P.L., Walton, M.E., O’Reilly, J.X., Behrens, T.E.J., Rushworth, M.F.S., 2009. Effort-Based Cost-Benefit Valuation and the Human Brain. *Journal of Neuroscience* 29, 4531–4541. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4515-08.2009>
- Cui, G., Jun, S.B., Jin, X., Pham, M.D., Vogel, S.S., Lovinger, D.M., Costa, R.M., 2013. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494, 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Culbreth, Adam J, Moran, E.K., Barch, D.M., 2018. Effort-based decision-making in schizophrenia. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.003>
- Culbreth, A. J., Moran, E.K., Barch, D.M., 2018. Effort-cost decision-making in psychosis and depression: could a similar behavioral deficit arise from disparate psychological and

- neural mechanisms? *Psychological Medicine* 48, 889–904.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717002525>
- Czernecki, V., Schüpbach, M., Yaici, S., Lévy, R., Bardinnet, E., Yelnik, J., Dubois, B., Agid, Y., 2008. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: A dopamine responsive symptom: Apathy Following Subthalamic Stimulation in PD. *Movement Disorders* 23, 964–969. <https://doi.org/10.1002/mds.21949>
- Dalley, J.W., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2011. Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron* 69, 680–694.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Damiano, C.R., Aloï, J., Burrus, C., Garbutt, J.C., Kampov-Polevoy, A.B., Dichter, G.S., 2014. Intact hedonic responses to sweet tastes in autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 8, 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.12.003>
- Damiano, C.R., Aloï, J., Treadway, M., Bodfish, J.W., Dichter, G.S., 2012. Adults with autism spectrum disorders exhibit decreased sensitivity to reward parameters when making effort-based decisions. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 4.
<https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-13>
- Dantzer, R., Meagher, M.W., Cleeland, C.S., 2012. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. *Nature Reviews Clinical Oncology* 9, 414–426.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.88>
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W., 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 9, 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dario, G., Gabriella, S., Maria, B.A., Carmine, V., Giovanna, C., Grazia, P.M., Pietro, S., Paolo, B., Luigi, T., 2013. Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology* 515–522.
<https://doi.org/10.3233/BEN-129023>
- Darios, F., Davletov, B., 2006. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature* 440, 813–817.
<https://doi.org/10.1038/nature04598>
- David, R., Koulibaly, M., Benoit, M., Garcia, R., Caci, H., Darcourt, J., Robert, P., 2008. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110, 19–24.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.08.007>
- Dawaliby, R., Trubbia, C., Delporte, C., Masureel, M., Van Antwerpen, P., Kobilka, B.K., Govaerts, C., 2015. Allosteric regulation of G protein-coupled receptor activity by phospholipids. *Nature Chemical Biology* 12, 35–39.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1960>
- de Groot, R.H., Hornstra, G., van Houwelingen, A.C., Roumen, F., 2004. Effect of α -linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition* 79, 251–260. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.251>
- De Smedt-Peyrusse, V., Sargueil, F., Moranis, A., Harizi, H., Mongrand, S., Layé, S., 2008. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *Journal of Neurochemistry* 105, 296–307.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05129.x>

- de Velasco, P.C., Mendonça, H.R., Borba, J.M.C., Andrade da Costa, B.L. da S., Guedes, R.C.A., Navarro, D.M. do A.F., Santos, G.K.N., Faria-Melibeu, A. da C., Campello Costa, P., Serfaty, C.A., 2012. Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system. *Experimental Neurology* 234, 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.12.032>
- Deci, E.L., Koestner, R., Ryan, R.M., 1999. A meta-analytic review of experiments examining the effects of extrinsic rewards on intrinsic motivation. *Psychological Bulletin* 125, 627–668. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.125.6.627>
- Deci, E.L., Ryan, R.M., 1985. *Intrinsic Motivation and Self-Determination in Human Behavior*. Springer US, Boston, MA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2271-7>
- Delamater, A.R., LoLordo, V.M., Berridge, K.C., 1986. Control of fluid palatability by exteroceptive Pavlovian signals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 12, 143–152. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.12.2.143>
- Delion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Lejeune, B., Besnard, J.C., Durand, G., 1997. Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J. Lipid Res.* 38, 680–689.
- Delion, S., Chalon, S., Hérault, J., Guilloteau, D., Besnard, J.C., Durand, G., 1994. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J. Nutr.* 124, 2466–2476. <https://doi.org/10.1093/jn/124.12.466>
- DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences* 13, 281–285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V)
- Delpech, J.-C., Madore, C., Joffre, C., Aubert, A., Kang, J.X., Nadjar, A., Layé, S., 2015a. Transgenic Increase in n-3/n-6 Fatty Acid Ratio Protects Against Cognitive Deficits Induced by an Immune Challenge through Decrease of Neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology* 40, 525–536. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.196>
- Delpech, J.-C., Thomazeau, A., Madore, C., Bosch-Bouju, C., Larrieu, T., Lacabanne, C., Remus-Borel, J., Aubert, A., Joffre, C., Nadjar, A., Layé, S., 2015b. Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. *Neuropsychopharmacology* 40, 2774–2787. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.127>
- DeMar, J.C., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M., Rapoport, S.I., 2005. α -Linolenic acid does not contribute appreciably to docosahexaenoic acid within brain phospholipids of adult rats fed a diet enriched in docosahexaenoic acid: α -LNA is not significantly converted to DHA in brain. *Journal of Neurochemistry* 94, 1063–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03258.x>
- Demyttenaere, K., De Fruyt, J., Stahl, S.M., 2005. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 8, 93–105. <https://doi.org/10.1017/S1461145704004729>
- den Brok, M.G.H.E., van Dalen, J.W., van Gool, W.A., Moll van Charante, E.P., de Bie, R.M.A., Richard, E., 2015. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis: APATHY IN PARKINSON'S DISEASE. *Movement Disorders* 30, 759–769. <https://doi.org/10.1002/mds.26208>
- Denk, F., Walton, M.E., Jennings, K.A., Sharp, T., Rushworth, M.F.S., Bannerman, D.M., 2005. Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions

- about delay or effort. *Psychopharmacology* 179, 587–596.
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-2059-4>
- Der-Avakian, A., Barnes, S.A., Markou, A., Pizzagalli, D.A., 2015. Translational Assessment of Reward and Motivational Deficits in Psychiatric Disorders, in: Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (Eds.), *Translational Neuropsychopharmacology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 231–262. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5004
- Der-Avakian, A., Markou, A., 2012. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences* 35, 68–77.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>
- Devane, W.A., Breuer, A., Sheskin, T., Järbe, T.U., Eisen, M.S., Mechoulam, R., 1992. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J. Med. Chem.* 35, 2065–2069.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, n.d. . Fifth edition. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, [2013].
- Dichter, G.S., Smoski, M.J., Kampov-Polevoy, A.B., Gallop, R., Garbutt, J.C., 2010. Unipolar depression does not moderate responses to the Sweet Taste Test. *Depression and Anxiety* 27, 859–863. <https://doi.org/10.1002/da.20690>
- Dickinson, A., Balleine, B., 1994. Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior* 22, 1–18. <https://doi.org/10.3758/BF03199951>
- Difflorio, A., Jones, I., 2010. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry* 22, 437–452.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>
- DiRusso, C.C., Li, H., Darwis, D., Watkins, P.A., Berger, J., Black, P.N., 2005. Comparative Biochemical Studies of the Murine Fatty Acid Transport Proteins (FATP) Expressed in Yeast. *Journal of Biological Chemistry* 280, 16829–16837.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M409598200>
- Dobbs, L.K., Kaplan, A.R., Lemos, J.C., Matsui, A., Rubinstein, M., Alvarez, V.A., 2016. Dopamine Regulation of Lateral Inhibition between Striatal Neurons Gates the Stimulant Actions of Cocaine. *Neuron* 90, 1100–1113.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.031>
- Dobbs, L.K., Lemos, J.C., Alvarez, V.A., 2017. Restructuring of basal ganglia circuitry and associated behaviors triggered by low striatal D2 receptor expression: implications for substance use disorders: Restructuring of basal ganglia circuitry and associated behaviors. *Genes, Brain and Behavior* 16, 56–70. <https://doi.org/10.1111/gbb.12361>
- Domenichiello, A.F., Kitson, A.P., Bazinet, R.P., 2015. Is docosahexaenoic acid synthesis from α -linolenic acid sufficient to supply the adult brain? *Progress in Lipid Research* 59, 54–66. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.04.002>
- Donthamsetti, P., Gallo, E.F., Buck, D.C., Stahl, E.L., Zhu, Y., Lane, J.R., Bohn, L.M., Neve, K.A., Kellendonk, C., Javitch, J.A., 2018. Arrestin recruitment to dopamine D2 receptor mediates locomotion but not incentive motivation. *Molecular Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0212-4>
- Drew, M.R., Simpson, E.H., Kellendonk, C., Herzberg, W.G., Lipatova, O., Fairhurst, S., Kandel, E.R., Malapani, C., Balsam, P.D., 2007. Transient Overexpression of Striatal D2 Receptors Impairs Operant Motivation and Interval Timing. *Journal of Neuroscience* 27, 7731–7739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1736-07.2007>
- Dreyer, J.K., Herrik, K.F., Berg, R.W., Hounsgaard, J.D., 2010. Influence of Phasic and Tonic Dopamine Release on Receptor Activation. *Journal of Neuroscience* 30, 14273–14283.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1894-10.2010>

- Duffy, E., 1957. The psychological significance of the concept of arousal or activation. *Psychol Rev* 64, 265–275.
- Dumas, D., Muller, S., Gouin, F., Baros, F., Viriot, M.-L., Stoltz, J.-F., 1997. Membrane Fluidity and Oxygen Diffusion in Cholesterol-Enriched Erythrocyte Membrane. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 341, 34–39. <https://doi.org/10.1006/abbi.1997.9936>
- Dunlop, B.W., Nemeroff, C.B., 2007. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Archives of General Psychiatry* 64, 327. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- Dyall, S.C., 2017. Interplay Between n-3 and n-6 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and the Endocannabinoid System in Brain Protection and Repair. *Lipids* 52, 885–900. <https://doi.org/10.1007/s11745-017-4292-8>
- Eagle, D.M., Humby, T., Dunnett, S.B., Robbins, T.W., 1999. Effects of regional striatal lesions on motor, motivational, and executive aspects of progressive-ratio performance in rats. *Behav. Neurosci.* 113, 718–731.
- Elinder, F., Liin, S.I., 2017. Actions and Mechanisms of Polyunsaturated Fatty Acids on Voltage-Gated Ion Channels. *Frontiers in Physiology* 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00043>
- Emsley, R., Myburgh, C., Oosthuizen, P., van Rensburg, S.J., 2002. Randomized, Placebo-Controlled Study of Ethyl-Eicosapentaenoic Acid as Supplemental Treatment in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 159, 1596–1598. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1596>
- Evans, D.R., Parikh, V.V., Khan, M.M., Coussons, C., Buckley, P.F., Mahadik, S.P., 2003. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 69, 393–399.
- Evans, S.J., Ringrose, R.N., Harrington, G.J., Mancuso, P., Burant, C.F., McInnis, M.G., 2014. Dietary intake and plasma metabolomic analysis of polyunsaturated fatty acids in bipolar subjects reveal dysregulation of linoleic acid metabolism. *Journal of Psychiatric Research* 57, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.001>
- Extier, A., Langelier, B., Perruchot, M.-H., Guesnet, P., Van Veldhoven, P.P., Lavialle, M., Alessandri, J.-M., 2010. Gender affects liver desaturase expression in a rat model of n-3 fatty acid repletion☆. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 21, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.10.008>
- Farooqui, A.A., Horrocks, L.A., 2006. Phospholipase A₂-Generated Lipid Mediators in the Brain: The Good, the Bad, and the Ugly. *The Neuroscientist* 12, 245–260. <https://doi.org/10.1177/1073858405285923>
- Farooqui, A.A., Horrocks, L.A., Farooqui, T., 2006. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat: Neuroinflammation and fatty acids. *Journal of Neurochemistry* 101, 577–599. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x>
- Farrar, A.M., Font, L., Pereira, M., Mingote, S., Bunce, J.G., Chrobak, J.J., Salamone, J.D., 2008. Forebrain circuitry involved in effort-related choice: Injections of the GABAA agonist muscimol into ventral pallidum alter response allocation in food-seeking behavior. *Neuroscience* 152, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.12.034>
- Fedorova, I., Alvheim, A.R., Hussein, N., Salem, N., 2009. Deficit in prepulse inhibition in mice caused by dietary n-3 fatty acid deficiency. *Behavioral Neuroscience* 123, 1218–1225. <https://doi.org/10.1037/a0017446>

- Fedorova, I., Hussein, N., Di Martino, C., Moriguchi, T., Hoshiba, J., Majchrzak, S., Salem, N., 2007. An n-3 fatty acid deficient diet affects mouse spatial learning in the Barnes circular maze. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77, 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.013>
- Felger, J.C., Mun, J., Kimmel, H.L., Nye, J.A., Drake, D.F., Hernandez, C.R., Freeman, A.A., Rye, D.B., Goodman, M.M., Howell, L.L., Miller, A.H., 2013. Chronic Interferon- α Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-Like Behavior in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology* 38, 2179–2187. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.115>
- Feller, S.E., Gawrisch, K., MacKerell, A.D., 2002. Polyunsaturated Fatty Acids in Lipid Bilayers: Intrinsic and Environmental Contributions to Their Unique Physical Properties. *Journal of the American Chemical Society* 124, 318–326. <https://doi.org/10.1021/ja0118340>
- Fenton, J.I., Gurzell, E.A., Davidson, E.A., Harris, W.S., 2016. Red blood cell PUFAs reflect the phospholipid PUFA composition of major organs. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 112, 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.06.004>
- Ferreira, J.G., Tellez, L.A., Ren, X., Yeckel, C.W., de Araujo, I.E., 2012. Regulation of fat intake in the absence of flavor signaling. *The Journal of Physiology* no-no. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.218289>
- Fervaha, G., Graff-Guerrero, A., Zakzanis, K.K., Foussias, G., Agid, O., Remington, G., 2013. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *Journal of Psychiatric Research* 47, 1590–1596. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.003>
- Figueroa, J.D., Cordero, K., Baldeosingh, K., Torrado, A.I., Walker, R.L., Miranda, J.D., De Leon, M., 2012. Docosahexaenoic Acid Pretreatment Confers Protection and Functional Improvements after Acute Spinal Cord Injury in Adult Rats. *Journal of Neurotrauma* 29, 551–566. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2141>
- Flanigan, M., LeClair, K., 2017. Shared Motivational Functions of Ventral Striatum D1 and D2 Medium Spiny Neurons. *The Journal of Neuroscience* 37, 6177–6179. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0882-17.2017>
- Fletcher, K., Parker, G., Manicavasagar, V., 2013. Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. *Journal of Affective Disorders* 151, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.061>
- Floresco, S.B., 2015. The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual Review of Psychology* 66, 25–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>
- Floresco, S.B., Ghods-Sharifi, S., 2006. Amygdala-Prefrontal Cortical Circuitry Regulates Effort-Based Decision Making. *Cerebral Cortex* 17, 251–260. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj143>
- Floresco, S.B., Onge, J.R.S., Ghods-Sharifi, S., Winstanley, C.A., 2008. Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 8, 375–389. <https://doi.org/10.3758/CABN.8.4.375>
- Foussias, G., Remington, G., 2010. Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam’s Razor. *Schizophrenia Bulletin* 36, 359–369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>
- Frankle, W.G., Paris, J., Himes, M., Mason, N.S., Mathis, C.A., Narendran, R., 2018. Amphetamine-Induced Striatal Dopamine Release Measured With an Agonist

- Radiotracer in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 83, 707–714.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.032>
- Freeman, M.P., Rapaport, M.H., 2011. Omega-3 Fatty Acids and Depression: From Cellular Mechanisms to Clinical Care: (ASCP Corner). *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, 258–259. <https://doi.org/10.4088/JCP.11ac06830>
- Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders, 1994. . *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6, 358–370.
<https://doi.org/10.1176/jnp.6.4.358>
- Ftouhi-Paquin, N., Alda, M., Grof, P., Chretien, N., Rouleau, G., Turecki, G., 2001. Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC-gamma1 and their investigation in lithium responsive bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.* 105, 301–305.
- Fuccillo, M.V., 2016. Striatal Circuits as a Common Node for Autism Pathophysiology. *Frontiers in Neuroscience* 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00027>
- Funk, C.D., 2001. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* 294, 1871–1875. <https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1871>
- Fusar-Poli, P., Meyer-Lindenberg, A., 2013. Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part II: Meta-Analysis of [18F/11C]-DOPA PET Studies. *Schizophrenia Bulletin* 39, 33–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr180>
- Gabbs, M., Leng, S., Devassy, J.G., Monirujjaman, M., Aukema, H.M., 2015. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Advances in Nutrition* 6, 513–540. <https://doi.org/10.3945/an.114.007732>
- Gallo, E.F., Meszaros, J., Sherman, J.D., Chohan, M.O., Teboul, E., Choi, C.S., Moore, H., Javitch, J.A., Kellendonk, C., 2018. Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nature Communications* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03272-2>
- Garcia, M.C., Ward, G., Ma, Y.C., Salem, N., Kim, H.Y., 1998. Effect of docosahexaenoic acid on the synthesis of phosphatidylserine in rat brain in microsomes and C6 glioma cells. *J. Neurochem.* 70, 24–30.
- García-Calatayud, S., Redondo, C., Martín, E., Ruiz, J.I., García-Fuentes, M., Sanjurjo, P., 2005. Brain Docosahexaenoic Acid Status and Learning in Young Rats Submitted to Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency and Supplementation Limited to Lactation. *Pediatric Research* 57, 719–723.
<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000156506.03057.AD>
- Gard, D.E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., Vinogradov, S., 2009. Motivation and its Relationship to Neurocognition, Social Cognition, and Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 115, 74–81.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.015>
- Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., Green, M.F., 2007. Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research* 93, 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.008>
- Gawrisch, K., Soubias, O., 2008. Structure and dynamics of polyunsaturated hydrocarbon chains in lipid bilayers—significance for GPCR function. *Chemistry and Physics of Lipids* 153, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.02.016>
- Geng, H.-Y., Zhang, J., Yang, J.-M., Li, Y., Wang, N., Ye, M., Chen, X.-J., Lian, H., Li, X.-M., 2017. *ErbB4* Deletion from Medium Spiny Neurons of the Nucleus Accumbens Core Induces Schizophrenia-Like Behaviors via Elevated GABA_A Receptor $\alpha 1$ Subunit Expression. *The*

- Journal of Neuroscience 37, 7450–7464. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3948-16.2017>
- Georgieff, M.K., Ramel, S.E., Cusick, S.E., 2018. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatrica* 107, 1310–1321. <https://doi.org/10.1111/apa.14287>
- Geppert, J., Min, Y., Neville, M., Lowy, C., Ghebremeskel, K., 2010. Gender-specific fatty acid profiles in platelet phosphatidyl-choline and -ethanolamine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.09.002>
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., Sibley, D.R., 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429–1432.
- Gertsik, L., Poland, R.E., Bresee, C., Rapaport, M.H., 2012. Omega-3 Fatty Acid Augmentation of Citalopram Treatment for Patients With Major Depressive Disorder: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32, 61–64. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f3b5f>
- Ginovart, N., Kapur, S., 2012. Role of Dopamine D2 Receptors for Antipsychotic Activity, in: Gross, G., Geyer, M.A. (Eds.), *Current Antipsychotics*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 27–52. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2_2
- Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., Thelen, S.M., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Bullmore, E., Fox, P.T., 2008. Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biological Psychiatry* 64, 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.031>
- Glover, A.C., Roane, H.S., Kadey, H.J., Grow, L.L., 2008. Preference for reinforcers under progressive- and fixed-ratio schedules: a comparison of single and concurrent arrangements. *J Appl Behav Anal* 41, 163–176.
- Goikolea, J.M., Colom, F., Capapey, J., Torres, I., Valenti, M., Grande, I., Undurraga, J., Vieta, E., 2013. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. *European Neuropsychopharmacology* 23, 305–316. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.05.017>
- Gold, J.M., Strauss, G.P., Waltz, J.A., Robinson, B.M., Brown, J.K., Frank, M.J., 2013. Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biological Psychiatry* 74, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.022>
- Gold, J.M., Waltz, J.A., Prentice, K.J., Morris, S.E., Heerey, E.A., 2008. Reward Processing in Schizophrenia: A Deficit in the Representation of Value. *Schizophrenia Bulletin* 34, 835–847. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
- Gonul, A.S., Coburn, K., Kula, M., 2009. Cerebral blood flow, metabolic, receptor, and transporter changes in bipolar disorder: The role of PET and SPECT studies. *International Review of Psychiatry* 21, 323–335. <https://doi.org/10.1080/09540260902962131>
- Gotlib, I.H., Hamilton, J.P., Cooney, R.E., Singh, M.K., Henry, M.L., Joormann, J., 2010. Neural Processing of Reward and Loss in Girls at Risk for Major Depression. *Archives of General Psychiatry* 67, 380. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.13>
- Gourley, S.L., Lee, A.S., Howell, J.L., Pittenger, C., Taylor, J.R., 2010. Dissociable regulation of instrumental action within mouse prefrontal cortex: Prefrontal lesion in the mouse. *European Journal of Neuroscience* 32, 1726–1734. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07438.x>

- Green, J.T., Liu, Z., Bazinet, R.P., 2010. Brain phospholipid arachidonic acid half-lives are not altered following 15 weeks of N-3 polyunsaturated fatty acid adequate or deprived diet. *Journal of Lipid Research* 51, 535–543. <https://doi.org/10.1194/jlr.M000786>
- Green, J.T., Orr, S.K., Bazinet, R.P., 2008. The emerging role of group VI calcium-independent phospholipase A₂ in releasing docosahexaenoic acid from brain phospholipids: Fig. 1. *Journal of Lipid Research* 49, 939–944. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700017-JLR200>
- Green, M.F., Horan, W.P., Barch, D.M., Gold, J.M., 2015. Effort-Based Decision Making: A Novel Approach for Assessing Motivation in Schizophrenia: *Schizophrenia Bulletin* 41, 1035–1044. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv071>
- Green, P., Glozman, S., Kamensky, B., Yavin, E., 1999. Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids. The preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.* 40, 960–966.
- Greiner, R.S., Moriguchi, T., Hutton, A., Slotnick, B.M., Salem, N., 1999. Rats with low levels of brain docosahexaenoic acid show impaired performance in olfactory-based and spatial learning tasks. *Lipids* 34 Suppl, S239–243.
- Groman, S.M., Jentsch, J.D., 2012. Cognitive control and the dopamine D2-like receptor: a dimensional understanding of addiction: *Cognitive Control and Addiction. Depression and Anxiety* 29, 295–306. <https://doi.org/10.1002/da.20897>
- Grossfield, A., Feller, S.E., Pitman, M.C., 2006. A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by -3 polyunsaturated lipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 4888–4893. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508352103>
- Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., Drago, F., Caraci, F., 2014. Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 9, e96905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096905>
- Guesnet, P., Tressou, J., Buaud, B., Simon, N., Pasteau, S., 2018. Inadequate daily intakes of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the general French population of children (3–10 years) and adolescents (11–17 years): the INCA2 survey. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1694-1>
- Guillin, O., Diaz, J., Carroll, P., Griffon, N., Schwartz, J.-C., Sokoloff, P., 2001. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 411, 86–89. <https://doi.org/10.1038/35075076>
- Guitart-Masip, M., Chowdhury, R., Sharot, T., Dayan, P., Duzel, E., Dolan, R.J., 2012. Action controls dopaminergic enhancement of reward representations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 7511–7516. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202229109>
- Guixà-González, R., Javanainen, M., Gómez-Soler, M., Cordobilla, B., Domingo, J.C., Sanz, F., Pastor, M., Ciruela, F., Martínez-Seara, H., Selent, J., 2016. Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Scientific Reports* 6. <https://doi.org/10.1038/srep19839>
- Haber, S.N., 2016. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci* 18, 7–21.
- Haber, S.N., Fudge, J.L., McFarland, N.R., 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.* 20, 2369–2382.
- Haber, S.N., Knutson, B., 2010. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>

- Haghighi, F., Galfalvy, H., Chen, S., Huang, Y., Cooper, T.B., Burke, A.K., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Sublette, M.E., 2015. DNA Methylation Perturbations in Genes Involved in Polyunsaturated Fatty Acid Biosynthesis Associated with Depression and Suicide Risk. *Frontiers in Neurology* 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00092>
- Hahn, T., Dresler, T., Ehlis, A.-C., Plichta, M.M., Heinzl, S., Polak, T., Lesch, K.-P., Breuer, F., Jakob, P.M., Fallgatter, A.J., 2009. Neural response to reward anticipation is modulated by Gray's impulsivity. *NeuroImage* 46, 1148–1153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.038>
- Hall, G.B.C., Milne, A.M.B., MacQueen, G.M., 2014. An fMRI study of reward circuitry in patients with minimal or extensive history of major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 264, 187–198. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0437-9>
- Hamazaki, K., Maekawa, M., Toyota, T., Iwayama, Y., Dean, B., Hamazaki, T., Yoshikawa, T., 2016. Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case–control study. *Schizophrenia Research* 171, 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.014>
- Hamazaki-Fujita, N., Hamazaki, K., Tohno, H., Itomura, M., Terashima, Y., Hamazaki, T., Nakamura, N., Yomoda, S., 2011. Polyunsaturated fatty acids and blood circulation in the forebrain during a mental arithmetic task. *Brain Research* 1397, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.04.044>
- Hamid, A.A., Pettibone, J.R., Mabrouk, O.S., Hetrick, V.L., Schmidt, R., Vander Weele, C.M., Kennedy, R.T., Aragona, B.J., Berke, J.D., 2016. Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nature Neuroscience* 19, 117–126. <https://doi.org/10.1038/nn.4173>
- Hamill, S., Trevitt, J., Nowend, K., Carlson, B., Salamone, J., 1999. Nucleus Accumbens Dopamine Depletions and Time-Constrained Progressive Ratio Performance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 64, 21–27. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00092-1)
- Hanson, M.A., Cherezov, V., Griffith, M.T., Roth, C.B., Jaakola, V.-P., Chien, E.Y.T., Velasquez, J., Kuhn, P., Stevens, R.C., 2008. A Specific Cholesterol Binding Site Is Established by the 2.8 Å Structure of the Human β 2-Adrenergic Receptor. *Structure* 16, 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.05.001>
- Harauma, A., Hatanaka, E., Yasuda, H., Nakamura, M.T., Salem, N., Moriguchi, T., 2017. Effects of arachidonic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on brain development using artificial rearing of delta-6-desaturase knockout mice. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 127, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.10.001>
- Harsløf, L.B., Larsen, L.H., Ritz, C., Hellgren, L.I., Michaelsen, K.F., Vogel, U., Lauritzen, L., 2013. FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants. *The American Journal of Clinical Nutrition* 97, 1403–1410. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058685>
- Hartmann, M.N., Kluge, A., Kalis, A., Mojzisch, A., Tobler, P.N., Kaiser, S., 2015. Apathy in schizophrenia as a deficit in the generation of options for action. *Journal of Abnormal Psychology* 124, 309–318. <https://doi.org/10.1037/abn0000048>
- Harvey, P.D., Twamley, E.W., Pinkham, A.E., Depp, C.A., Patterson, T.L., 2016. Depression in Schizophrenia: Associations With Cognition, Functional Capacity, Everyday Functioning, and Self-Assessment. *Schizophrenia Bulletin* sbw103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw103>

- Harvey, P.-O., Armony, J., Malla, A., Lepage, M., 2010. Functional neural substrates of self-reported physical anhedonia in non-clinical individuals and in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 44, 707–716.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.008>
- Hauber, W., Sommer, S., 2009. Prefrontostriatal Circuitry Regulates Effort-Related Decision Making. *Cerebral Cortex* 19, 2240–2247. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn241>
- Hebb, D.O., 1955. Drives and the C.N.S. (conceptual nervous system). *Psychol Rev* 62, 243–254.
- Heerey, E.A., Gold, J.M., 2007. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology* 116, 268–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.2.268>
- Hershenberg, R., Satterthwaite, T.D., Daldal, A., Katchmar, N., Moore, T.M., Kable, J.W., Wolf, D.H., 2016. Diminished effort on a progressive ratio task in both unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 196, 97–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.003>
- Hibbeln, J.R., 1998. Fish consumption and major depression. *The Lancet* 351, 1213.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79168-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79168-6)
- Hibbeln, J.R., Davis, J.M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C., Golding, J., 2007. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *The Lancet* 369, 578–585.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60277-3)
- Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., Nakanishi, S., 2010. Distinct Roles of Synaptic Transmission in Direct and Indirect Striatal Pathways to Reward and Aversive Behavior. *Neuron* 66, 896–907. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.011>
- Hirvonen, J., Hietala, J., Kajander, J., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., Salminen, J.K., Någren, K., Aalto, S., Karlsson, H., 2011. Effects of antidepressant drug treatment and psychotherapy on striatal and thalamic dopamine D_{2/3} receptors in major depressive disorder studied with [¹¹C]raclopride PET. *Journal of Psychopharmacology* 25, 1329–1336. <https://doi.org/10.1177/0269881110376691>
- Hirvonen, J., Karlsson, H., Kajander, J., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., Någren, K., Salminen, J.K., Hietala, J., 2008. Striatal dopamine D₂ receptors in medication-naïve patients with major depressive disorder as assessed with [11C]raclopride PET. *Psychopharmacology* 197, 581–590. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1088-9>
- Hjorth, E., Zhu, M., Toro, V.C., Vedin, I., Palmblad, J., Cederholm, T., Freund-Levi, Y., Faxen-Irving, G., Wahlund, L.-O., Basun, H., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., 2013. Omega-3 Fatty Acids Enhance Phagocytosis of Alzheimer's Disease-Related Amyloid-β₄₂ by Human Microglia and Decrease Inflammatory Markers. *Journal of Alzheimer's Disease* 35, 697–713. <https://doi.org/10.3233/JAD-130131>
- Hodos, W., 1961. Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science* 134, 943–944.
- Hoën, W.P., Lijmer, J.G., Duran, M., Wanders, R.J.A., van Beveren, N.J.M., de Haan, L., 2013. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 207, 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.041>
- Horan, W.P., Kring, A.M., Blanchard, J.J., 2006. Anhedonia in Schizophrenia: A Review of Assessment Strategies. *Schizophrenia Bulletin* 32, 259–273.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbj009>

- Horan, W.P., Reddy, L.F., Barch, D.M., Buchanan, R.W., Dunayevich, E., Gold, J.M., Marder, S.R., Wynn, J.K., Young, J.W., Green, M.F., 2015. Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 2—External Validity and Correlates. *Schizophrenia Bulletin* 41, 1055–1065. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv090>
- Hosking, J.G., Cocker, P.J., Winstanley, C.A., 2014. Dissociable Contributions of Anterior Cingulate Cortex and Basolateral Amygdala on a Rodent Cost/Benefit Decision-Making Task of Cognitive Effort. *Neuropsychopharmacology* 39, 1558–1567. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.27>
- Hosking, J.G., Floresco, S.B., Winstanley, C.A., 2015. Dopamine Antagonism Decreases Willingness to Expend Physical, But Not Cognitive, Effort: A Comparison of Two Rodent Cost/Benefit Decision-Making Tasks. *Neuropsychopharmacology* 40, 1005–1015. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.285>
- Howes, O.D., Egerton, A., Allan, V., McGuire, P., Stokes, P., Kapur, S., 2009. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr. Pharm. Des.* 15, 2550–2559.
- Howes, O.D., McCutcheon, R., Owen, M.J., Murray, R.M., 2017. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 81, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Hsee, C.K., Yu, F., Zhang, J., Zhang, Y., 2003. Medium Maximization. *Journal of Consumer Research* 30, 1–14. <https://doi.org/10.1086/374702>
- Huang, J., Yang, X., Lan, Y., Zhu, C., Liu, X., Wang, Y., Cheung, E.F.C., Xie, G., Chan, R.C.K., 2016. Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology* 30, 685–696. <https://doi.org/10.1037/neu0000284>
- Huang, W.L., King, V.R., Curran, O.E., Dyll, S.C., Ward, R.E., Lal, N., Priestley, J.V., Michael-Titus, A.T., 2007. A combination of intravenous and dietary docosahexaenoic acid significantly improves outcome after spinal cord injury. *Brain* 130, 3004–3019. <https://doi.org/10.1093/brain/awm223>
- Hull, C.L., 1943. Principles of Behavior. An Introduction to Behavior Theory. *The Journal of Philosophy* 40, 558. <https://doi.org/10.2307/2019960>
- Husain, M., Roiser, J.P., 2018. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience* 19, 470–484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J.M., Rapoport, S.I., 2007. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *Journal of Lipid Research* 48, 2463–2470. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700315-JLR200>
- Igarashi, M., Ma, K., Gao, F., Kim, H.-W., Greenstein, D., Rapoport, S.I., Rao, J.S., 2010. Brain lipid concentrations in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 44, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.001>
- Innis, S.M., Elias, S.L., 2003. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 77, 473–478. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.473>
- Inoue, T., Tanaka, M., Masuda, S., Ohue-Kitano, R., Yamakage, H., Muranaka, K., Wada, H., Kusakabe, T., Shimatsu, A., Hasegawa, K., Satoh-Asahara, N., 2017. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1862, 552–560. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.02.010>

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K., Sanislow, C., Wang, P., 2010. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry* 167, 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Isella, V., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., Melzi, P., Grimaldi, M., 2003. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1308–1311.
- Jaakola, V.-P., Griffith, M.T., Hanson, M.A., Cherezov, V., Chien, E.Y.T., Lane, J.R., IJzerman, A.P., Stevens, R.C., 2008. The 2.6 Angstrom Crystal Structure of a Human A2A Adenosine Receptor Bound to an Antagonist. *Science* 322, 1211–1217. <https://doi.org/10.1126/science.1164772>
- Jacobs, D., Silverstone, T., 1986. Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychol Med* 16, 323–329.
- Janssen, C.I.F., Zerbi, V., Mutsaers, M.P.C., de Jong, B.S.W., Wiesmann, M., Arnoldussen, I.A.C., Geenen, B., Heerschap, A., Muskiet, F.A.J., Jouni, Z.E., van Tol, E.A.F., Gross, G., Homberg, J.R., Berg, B.M., Kiliaan, A.J., 2015. Impact of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on cognition, motor skills and hippocampal neurogenesis in developing C57BL/6J mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 26, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.08.002>
- Jaskiw, G.E., Popli, A.P., 2004. A meta-analysis of the response to chronic l-dopa in patients with schizophrenia: therapeutic and heuristic implications. *Psychopharmacology* 171, 365–374. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1672-y>
- Jastrzebska, B., Debinski, A., Filipek, S., Palczewski, K., 2011. Role of membrane integrity on G protein-coupled receptors: Rhodopsin stability and function. *Progress in Lipid Research* 50, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.03.002>
- Jay, A.G., Hamilton, J.A., 2016. The enigmatic membrane fatty acid transporter CD36: New insights into fatty acid binding and their effects on uptake of oxidized LDL. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.05.005>
- Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Keshavarz, S.A., Hosseini, M., Djazayeri, A., Amini, H., Jalali, M., Peet, M., 2008. Comparison of Therapeutic Effects of Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid and Fluoxetine, Separately and in Combination, in Major Depressive Disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 42, 192–198. <https://doi.org/10.1080/00048670701827275>
- Jia, Z., Pei, Z., Maignel, D., Toomer, C.J., Watkins, P.A., 2007. The fatty acid transport protein (FATP) family: very long chain acyl-CoA synthetases or solute carriers? *J. Mol. Neurosci.* 33, 25–31.
- Jiang, X., Nardelli, J., 2016. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiology of Disease* 92, 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.07.007>
- Joffre, C., Grégoire, S., De Smedt, V., Acar, N., Bretillon, L., Nadjjar, A., Layé, S., 2016. Modulation of brain PUFA content in different experimental models of mice. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 114, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.09.003>
- Johnson, A.W., 2018. Characterizing ingestive behavior through licking microstructure: Underlying neurobiology and its use in the study of obesity in animal models. *International Journal of Developmental Neuroscience* 64, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.06.012>

- Jumbe, T., Comstock, S.S., Harris, W.S., Kinabo, J., Pontifex, M.B., Fenton, J.I., 2016. Whole-blood fatty acids are associated with executive function in Tanzanian children aged 4–6 years: a cross-sectional study. *British Journal of Nutrition* 116, 1537–1545. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003494>
- Kable, J.W., Glimcher, P.W., 2009. The Neurobiology of Decision: Consensus and Controversy. *Neuron* 63, 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.003>
- Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Mørch-Johnsen, L., Faerden, A., 2017. Individual negative symptoms and domains – Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophrenia Research* 186, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.013>
- Kane, J., Ingenito, G., Ali, M., 2000. Efficacy of aripiprazole in psychotic disorders: Comparison with haloperidol and placebo. *Schizophrenia Research* 41, 39. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)90383-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)90383-9)
- Kang, J.X., Wang, J., Wu, L., Kang, Z.B., 2004. Fat-1 mice convert n-6 to n-3 fatty acids: Transgenic mice. *Nature* 427, 504–504. <https://doi.org/10.1038/427504a>
- Kannass, K.N., Colombo, J., Carlson, S.E., 2009. Maternal DHA Levels and Toddler Free-Play Attention. *Developmental Neuropsychology* 34, 159–174. <https://doi.org/10.1080/87565640802646734>
- Kapur, S., 2003. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kapur, S., Mizrahi, R., Li, M., 2005. From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophrenia Research* 79, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.003>
- Kasper, S., Lerman, M.N., McQuade, R.D., Saha, A., Carson, W.H., Ali, M., Archibald, D., Ingenito, G., Marcus, R., Pigott, T., 2003. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 6, 325–337. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003651>
- Keller, J.A., 1981. *Grundlagen der Motivation, U & S Psychologie*. Urban & Schwarzenberg, München ; Baltimore.
- Kempton, M.J., 2011. Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry* 68, 675. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>
- Khan, M.M., Evans, D.R., Gunna, V., Scheffer, R.E., Parikh, V.V., Mahadik, S.P., 2002. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr. Res.* 58, 1–10.
- Kharkwal, G., Radl, D., Lewis, R., Borrelli, E., 2016. Dopamine D2 receptors in striatal output neurons enable the psychomotor effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 11609–11614. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608362113>
- Kheramin, S., Body, S., Herrera, F.M., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Deakin, J.F.W., Anderson, I.M., 2005. The effect of orbital prefrontal cortex lesions on performance on a progressive ratio schedule: implications for models of inter-temporal choice. *Behavioural Brain Research* 156, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.05.017>
- Kikuchi, T., Tottori, K., Uwahodo, Y., Hirose, T., Miwa, T., Oshiro, Y., Morita, S., 1995. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-

- 14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 329–336.
- Kim, S.-W., Jhon, M., Kim, J.-M., Smesny, S., Rice, S., Berk, M., Klier, C.M., McGorry, P.D., Schäfer, M.R., Amminger, G.P., 2016. Relationship between Erythrocyte Fatty Acid Composition and Psychopathology in the Vienna Omega-3 Study. *PLOS ONE* 11, e0151417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151417>
- Kirkpatrick, B., 2014. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75, 3–7. <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Kitajka, K., Sinclair, A.J., Weisinger, R.S., Weisinger, H.S., Mathai, M., Jayasooriya, A.P., Halver, J.E., Puskas, L.G., 2004. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 10931–10936. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402342101>
- Klein, D.F., 1974. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Arch. Gen. Psychiatry* 31, 447–454.
- Klein-Flugge, M.C., Kennerley, S.W., Friston, K., Bestmann, S., 2016. Neural Signatures of Value Comparison in Human Cingulate Cortex during Decisions Requiring an Effort-Reward Trade-off. *Journal of Neuroscience* 36, 10002–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0292-16.2016>
- Kleinginna, P.R., Kleinginna, A.M., 1981. A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition. *Motivation and Emotion* 5, 345–379. <https://doi.org/10.1007/BF00992553>
- Kodas, E., Vancassel, S., Lejeune, B., Guilloteau, D., Chalon, S., 2002. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J. Lipid Res.* 43, 1209–1219.
- Kohlboeck, G., Glaser, C., Tiesler, C., Demmelmair, H., Standl, M., Romanos, M., Koletzko, B., Lehmann, I., Heinrich, J., for the LISApplus Study Group, 2011. Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: results from the LISApplus Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 94, 1592–1599. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015800>
- Koletzko, B., Lattka, E., Zeilinger, S., Illig, T., Steer, C., 2011. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of red blood cell docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 93, 211–219. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006189>
- Kool, W., McGuire, J.T., Wang, G.J., Botvinick, M.M., 2013. Neural and Behavioral Evidence for an Intrinsic Cost of Self-Control. *PLoS ONE* 8, e72626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072626>
- Kornberg, R.D., McConnell, H.M., 1971. Inside-outside transitions of phospholipids in vesicle membranes. *Biochemistry* 10, 1111–1120.
- Kraepelin, E., 1921. DEMENTIA PRAECOX AND PARAPHRENIA: *The Journal of Nervous and Mental Disease* 54, 384. <https://doi.org/10.1097/00005053-192110000-00104>
- Kravitz, A.V., Tye, L.D., Kreitzer, A.C., 2012. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience* 15, 816–818. <https://doi.org/10.1038/nn.3100>

- Krawczyk, D.C., 2002. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26, 631–664.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00021-0)
- Kring, A.M., Moran, E.K., 2008. Emotional Response Deficits in Schizophrenia: Insights From Affective Science. *Schizophrenia Bulletin* 34, 819–834.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn071>
- Kroemer, N.B., Burrasch, C., Hellrung, L., 2016. To work or not to work, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 125–157. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.009>
- Kupchik, Y.M., Kalivas, P.W., 2017. The Direct and Indirect Pathways of the Nucleus Accumbens are not What You Think. *Neuropsychopharmacology* 42, 369–370.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.160>
- Kuperstein, F., Eilam, R., Yavin, E., 2008. Altered expression of key dopaminergic regulatory proteins in the postnatal brain following perinatal n-3 fatty acid dietary deficiency. *Journal of Neurochemistry* 106, 662–671. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05418.x>
- Kuperstein, F., Yakubov, E., Dinerman, P., Gil, S., Eylam, R., Salem, N., Yavin, E., 2005. Overexpression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid dietary deficiency. *Journal of Neurochemistry* 95, 1550–1562. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03513.x>
- Kuratko, C.N., Salem, N., 2009. Biomarkers of DHA status. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 81, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.007>
- Kurniawan, I.T., Seymour, B., Talmi, D., Yoshida, W., Chater, N., Dolan, R.J., 2010. Choosing to Make an Effort: The Role of Striatum in Signaling Physical Effort of a Chosen Action. *Journal of Neurophysiology* 104, 313–321. <https://doi.org/10.1152/jn.00027.2010>
- Labrousse, V.F., Leyrolle, Q., Amadiou, C., Aubert, A., Sere, A., Coutureau, E., Grégoire, S., Bretillon, L., Pallet, V., Gressens, P., Joffre, C., Nadjar, A., Layé, S., 2018. Dietary omega-3 deficiency exacerbates inflammation and reveals spatial memory deficits in mice exposed to lipopolysaccharide during gestation. *Brain, Behavior, and Immunity* 73, 427–440. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.06.004>
- Lacombe, R.J.S., Giuliano, V., Colombo, S.M., Arts, M.T., Bazinet, R.P., 2017. Compound-specific isotope analysis resolves the dietary origin of docosahexaenoic acid in the mouse brain. *Journal of Lipid Research* 58, 2071–2081.
<https://doi.org/10.1194/jlr.D077990>
- Lafourcade, M., Larrieu, T., Mato, S., Duffaud, A., Sepers, M., Matias, I., De Smedt-Peyrusse, V., Labrousse, V.F., Bretillon, L., Matute, C., Rodríguez-Puertas, R., Layé, S., Manzoni, O.J., 2011. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nature Neuroscience* 14, 345–350.
<https://doi.org/10.1038/nn.2736>
- Lagarde, M., Bernoud, N., Brossard, N., Lemaitre-Delaunay, D., Thiès, F., Croset, M., Lecerf, J., 2001. Lysophosphatidylcholine as a Preferred Carrier Form of Docosahexaenoic Acid to the Brain. *Journal of Molecular Neuroscience* 16, 201–204.
<https://doi.org/10.1385/JMN:16:2-3:201>
- Lalancette-Hébert, M., Julien, C., Cordeau, P., Bohacek, I., Weng, Y.-C., Calon, F., Kriz, J., 2011. Accumulation of Dietary Docosahexaenoic Acid in the Brain Attenuates Acute Immune Response and Development of Postischemic Neuronal Damage. *Stroke* 42, 2903–2909.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.620856>

- Lalovic, A., Klempan, T., Sequeira, A., Luheshi, G., Turecki, G., 2010. Altered expression of lipid metabolism and immune response genes in the frontal cortex of suicide completers. *Journal of Affective Disorders* 120, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.007>
- Lalovic, A., Levy, E., Canetti, L., Sequeira, A., Montoudis, A., Turecki, G., 2007. Fatty acid composition in postmortem brains of people who completed suicide. *J Psychiatry Neurosci* 32, 363–370.
- Lanctôt, K.L., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Francis, P.T., Geda, Y.E., Ismail, Z., Marshall, G.A., Mortby, M.E., Onyike, C.U., Padala, P.R., Politis, A.M., Rosenberg, P.B., Siegel, E., Sultzer, D.L., Abraham, E.H., 2017. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia* 13, 84–100. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008>
- Larrieu, T., Madore, C., Joffre, C., Layé, S., 2012. Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *Journal of Physiology and Biochemistry* 68, 671–681. <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0179-6>
- Latour, A., Grimal, B., Champeil-Potokar, G., Hennebelle, M., Lavielle, M., Dutar, P., Potier, B., Billard, J.-M., Vancassel, S., Denis, I., 2013. Omega-3 fatty acids deficiency aggravates glutamatergic synapse and astroglial aging in the rat hippocampal CA1. *Aging Cell* 12, 76–84. <https://doi.org/10.1111/acer.12026>
- Lauritzen, L., Brambilla, P., Mazzocchi, A., Harsløf, L., Ciappolino, V., Agostoni, C., 2016. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients* 8, 6. <https://doi.org/10.3390/nu8010006>
- Lauwers, E., Goodchild, R., Verstreken, P., 2016. Membrane Lipids in Presynaptic Function and Disease. *Neuron* 90, 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.033>
- Layé, S., Nadjar, A., Joffre, C., Bazinet, R.P., 2018. Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. *Pharmacological Reviews* 70, 12–38. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014092>
- Le Heron, C., Apps, M.A.J., Husain, M., 2017. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
- Le Moine, C., Bloch, B., 1995. D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: Sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *The Journal of Comparative Neurology* 355, 418–426. <https://doi.org/10.1002/cne.903550308>
- Lee, J.S., Chun, J.W., In Kang, J., Kang, D.-I., Park, H.-J., Kim, J.-J., 2012. Hippocampus and nucleus accumbens activity during neutral word recognition related to trait physical anhedonia in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 203, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.004>
- Leibenluft, E., Charney, D.S., Pine, D.S., 2003. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 53, 1009–1020.
- Lemke, M.R., Brecht, H.M., Koester, J., Kraus, P.H., Reichmann, H., 2005. Anhedonia, Depression, and Motor Functioning in Parkinson's Disease During Treatment With Pramipexole. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 17, 214–220. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.214>
- Lemos, J.C., Friend, D.M., Kaplan, A.R., Shin, J.H., Rubinstein, M., Kravitz, A.V., Alvarez, V.A., 2016. Enhanced GABA Transmission Drives Bradykinesia Following Loss of Dopamine

- D2 Receptor Signaling. *Neuron* 90, 824–838.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.040>
- Levant, B., 2013. N-3 (omega-3) polyunsaturated Fatty acids in the pathophysiology and treatment of depression: pre-clinical evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 12, 450–459.
- Levant, B., Zarcone, T.J., Fowler, S.C., 2010. Developmental effects of dietary n-3 fatty acids on activity and response to novelty. *Physiology & Behavior* 101, 176–183.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.04.038>
- Levental, K.R., Lorent, J.H., Lin, X., Skinkle, A.D., Surma, M.A., Stockenbojer, E.A., Gorfe, A.A., Levental, I., 2016. Polyunsaturated Lipids Regulate Membrane Domain Stability by Tuning Membrane Order. *Biophysical Journal* 110, 1800–1810.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.03.012>
- Levy, R., 2012. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique* 168, 585–597.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.003>
- Leyton, M., 2007. Conditioned and sensitized responses to stimulant drugs in humans. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31, 1601–1613.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.027>
- Liang, J., Marty, V.N., Mulpuri, Y., Olsen, R.W., Spigelman, I., 2014. Selective modulation of GABAergic tonic current by dopamine in the nucleus accumbens of alcohol-dependent rats. *Journal of Neurophysiology* 112, 51–60. <https://doi.org/10.1152/jn.00564.2013>
- Lieberman, J.A., Kane, J.M., Alvir, J., 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 91, 415–433.
<https://doi.org/10.1007/BF00216006>
- Liemburg, E., Aleman, A., Bous, J., Hollander, K., Knegtering, H., 2011. An Open Randomized Pilot Trial on the Differential Effects of Aripiprazole versus Risperidone on Anhedonia and Subjective Well-Being. *Pharmacopsychiatry* 44, 109–113.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1271688>
- Lin, P.-Y., Huang, S.-Y., Su, K.-P., 2010. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry* 68, 140–147.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.018>
- Lin, Y., Gu, H., Jiang, L., Xu, W., Liu, C., Li, Y., Qian, X., Li, D., Li, Z., Hu, J., Zhang, H., Guo, W., Zhao, Y., Cen, X., 2017. Cocaine modifies brain lipidome in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience* 85, 29–44. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.08.004>
- Lin, Y.-H., Brown, J.A., DiMartino, C., Dahms, I., Salem Jr., N., Hibbeln, J.R., 2016. Differences in long chain polyunsaturates composition and metabolism in male and female rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 113, 19–27.
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.08.008>
- Lindenmayer, J.-P., Nasrallah, H., Pucci, M., James, S., Citrome, L., 2013. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia Research* 147, 241–252.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.019>
- Little, S.J., Lynch, M.A., Manku, M., Nicolaou, A., 2007. Docosahexaenoic acid-induced changes in phospholipids in cortex of young and aged rats: A lipidomic analysis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77, 155–162.
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.08.009>

- Liu, J.J., Green, P., John Mann, J., Rapoport, S.I., Sublette, M.E., 2015. Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Research* 1597, 220–246. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.059>
- Liu, J.J., Hezghia, A., Shaikh, S.R., Cenido, J.F., Stark, R.E., Mann, J.J., Sublette, M.E., 2018. Regulation of monoamine transporters and receptors by lipid microdomains: implications for depression. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0133-6>
- Loomans, E.M., Van den Bergh, B.R.H., Schelling, M., Vrijkotte, T.G.M., van Eijsden, M., 2014. Maternal Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Status during Early Pregnancy and Children's Risk of Problem Behavior at Age 5-6 Years. *The Journal of Pediatrics* 164, 762–768. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.069>
- Loosemore, E.D., Judge, M.P., Lammi-Keefe, C.J., 2004. Dietary intake of essential and long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy. *Lipids* 39, 421–424.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Sweet, R.A., Klunk, W., Kaufer, D.I., Saxton, J., Habeych, M., DeKosky, S.T., 2003. Psychiatric Symptoms Vary With the Severity of Dementia in Probable Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 15, 346–353. <https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.346>
- Lovinger, D.M., Tyler, E., 1996. Synaptic transmission and modulation in the neostriatum. *Int. Rev. Neurobiol.* 39, 77–111.
- Løvlie, R., Berle, J.O., Stordal, E., Steen, V.M., 2001. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr. Genet.* 11, 41–43.
- Lozada, L.E., Desai, A., Kevala, K., Lee, J.-W., Kim, H.-Y., 2017. Perinatal Brain Docosahexaenoic Acid Concentration Has a Lasting Impact on Cognition in Mice. *The Journal of Nutrition* jn254607. <https://doi.org/10.3945/jn.117.254607>
- Madore, C., Nadjar, A., Delpech, J.-C., Sere, A., Aubert, A., Portal, C., Joffre, C., Layé, S., 2014. Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. *Brain, Behavior, and Immunity* 41, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.021>
- Maekawa, M., Iwayama, Y., Arai, R., Nakamura, K., Ohnishi, T., Toyota, T., Tsujii, M., Okazaki, Y., Osumi, N., Owada, Y., Mori, N., Yoshikawa, T., 2010. Polymorphism screening of brain-expressed FABP7, 5 and 3 genes and association studies in autism and schizophrenia in Japanese subjects. *Journal of Human Genetics* 55, 127–130. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.133>
- Maekawa, M., Watanabe, A., Iwayama, Y., Kimura, T., Hamazaki, K., Balan, S., Ohba, H., Hisano, Y., Nozaki, Y., Ohnishi, T., Toyoshima, M., Shimamoto, C., Iwamoto, K., Bundo, M., Osumi, N., Takahashi, E., Takashima, A., Yoshikawa, T., 2017. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Translational Psychiatry* 7, e1229. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.182>
- Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H., Meltzer, H.Y., 1999. Lowered ω 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Research* 85, 275–291. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(99\)00014-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(99)00014-1)
- Makrides, M., Neumann, M.A., Byard, R.W., Simmer, K., Gibson, R.A., 1994. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *The*

- American Journal of Clinical Nutrition 60, 189–194.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/60.2.189>
- Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., Berke, J.D., 2016. Arkypallidal Cells Send a Stop Signal to Striatum. *Neuron* 89, 308–316.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.017>
- Mamalakis, G., Tornaritis, M., Kafatos, A., 2002. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 67, 311–318. <https://doi.org/10.1054/plef.2002.0435>
- Manduca, A., Bara, A., Larrieu, T., Lassalle, O., Joffre, C., Layé, S., Manzoni, O.J., 2017. Amplification of mGlu₅-Endocannabinoid Signaling Rescues Behavioral and Synaptic Deficits in a Mouse Model of Adolescent and Adult Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Imbalance. *The Journal of Neuroscience* 37, 6851–6868.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3516-16.2017>
- Mannella, F., Gurney, K., Baldassarre, G., 2013. The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00135>
- Marchant, N.J., Whitaker, L.R., Bossert, J.M., Harvey, B.K., Hope, B.T., Kaganovsky, K., Adhikary, S., Prisinzano, T.E., Vardy, E., Roth, B.L., Shaham, Y., 2016. Behavioral and Physiological Effects of a Novel Kappa-Opioid Receptor-Based DREADD in Rats. *Neuropsychopharmacology* 41, 402–409. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.149>
- Marcott, P.F., Gong, S., Donthamsetti, P., Grinnell, S.G., Nelson, M.N., Newman, A.H., Birnbaumer, L., Martemyanov, K.A., Javitch, J.A., Ford, C.P., 2018. Regional Heterogeneity of D2-Receptor Signaling in the Dorsal Striatum and Nucleus Accumbens. *Neuron* 98, 575–587.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.038>
- Marcus, R.N., McQuade, R.D., Carson, W.H., Hennicken, D., Fava, M., Simon, J.S., Trivedi, M.H., Thase, M.E., Berman, R.M., 2008. The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Second Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, 156–165. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31816774f9>
- Marin, R.S., Firinciogullari, S., Biedrzycki, R.C., 1993. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord* 28, 117–124.
- Markou, A., 1998. Neurobiological Similarities in Depression and Drug Dependence: A Self-Medication Hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 18, 135–174.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00113-9)
- Markou, A., Salamone, J.D., Bussey, T.J., Mar, A.C., Brunner, D., Gilmour, G., Balsam, P., 2013. Measuring reinforcement learning and motivation constructs in experimental animals: Relevance to the negative symptoms of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, 2149–2165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.007>
- Marza, E., Lesa, G.M., 2006. Polyunsaturated fatty acids and neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Biochemical Society Transactions* 34, 77–80.
<https://doi.org/10.1042/BST0340077>
- Marza, E., Long, T., Saiardi, A., Sumakovic, M., Eimer, S., Hall, D.H., Lesa, G.M., 2008. Polyunsaturated Fatty Acids Influence Synaptobrevin Localization to Regulate Synaptic Vesicle Recycling. *Molecular Biology of the Cell* 19, 833–842.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e07-07-0719>
- Mashek, D.G., Li, L.O., Coleman, R.A., 2007. Long-chain acyl-CoA synthetases and fatty acid channeling. *Future Lipidology* 2, 465–476. <https://doi.org/10.2217/17460875.2.4.465>

- Mason, L., O'Sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R.P., El-Deredy, W., 2014. Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain* 137, 2346–2355. <https://doi.org/10.1093/brain/awu152>
- Mathias, R.A., Vergara, C., Gao, L., Rafaels, N., Hand, T., Campbell, M., Bickel, C., Ivester, P., Sergeant, S., Barnes, K.C., Chilton, F.H., 2010. *FADS* genetic variants and ω -6 polyunsaturated fatty acid metabolism in a homogeneous island population. *Journal of Lipid Research* 51, 2766–2774. <https://doi.org/10.1194/jlr.M008359>
- Matsuda, W., Furuta, T., Nakamura, K.C., Hioki, H., Fujiyama, F., Arai, R., Kaneko, T., 2009. Single Nigrostriatal Dopaminergic Neurons Form Widely Spread and Highly Dense Axonal Arborizations in the Neostriatum. *Journal of Neuroscience* 29, 444–453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4029-08.2009>
- Mayorga, A.J., Popke, E.J., Fogle, C.M., Paule, M.G., 2000. Similar effects of amphetamine and methylphenidate on the performance of complex operant tasks in rats. *Behavioural Brain Research* 109, 59–68. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00165-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00165-5)
- Mazza, M., Squillacioti, M.R., Pecora, R.D., Janiri, L., Bria, P., 2009. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. *Psychiatry Research* 165, 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.003>
- Mazzoni, P., Hristova, A., Krakauer, J.W., 2007. Why Don't We Move Faster? Parkinson's Disease, Movement Vigor, and Implicit Motivation. *Journal of Neuroscience* 27, 7105–7116. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0264-07.2007>
- McCarthy, J.M., Treadway, M.T., Bennett, M.E., Blanchard, J.J., 2016. Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 170, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.017>
- McEvoy, J.P., Daniel, D.G., Carson, W.H., McQuade, R.D., Marcus, R.N., 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 41, 895–905. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.002>
- McGorry, P.D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H.P., Schäfer, M.R., Mossaheb, N., Schlögelhofer, M., Smesny, S., Hickie, I.B., Berger, G.E., Chen, E.Y.H., de Haan, L., Nieman, D.H., Nordentoft, M., Riecher-Rössler, A., Verma, S., Thompson, A., Yung, A.R., Amminger, G.P., 2017. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 74, 19. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2902>
- McNamara, R.K., Able, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., 2009a. Gender differences in rat erythrocyte and brain docosahexaenoic acid composition: Role of ovarian hormones and dietary omega-3 fatty acid composition. *Psychoneuroendocrinology* 34, 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.013>
- McNamara, Robert K, Able, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Eliassen, J.C., Alfieri, D., Weber, W., Jarvis, K., DelBello, M.P., Strakowski, S.M., Adler, C.M., 2010. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91, 1060–1067. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28549>
- McNamara, R.K., Able, J., Liu, Y., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Lipton, J.W., 2009b. Omega-3 fatty acid deficiency during perinatal development increases serotonin turnover in the

- prefrontal cortex and decreases midbrain tryptophan hydroxylase-2 expression in adult female rats: Dissociation from estrogenic effects. *Journal of Psychiatric Research* 43, 656–663. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.09.011>
- McNamara, R.K., Carlson, S.E., 2006. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75, 329–349. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.010>
- McNamara, R.K., Hahn, C.-G., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Stanford, K.E., Richtand, N.M., 2007a. Selective Deficits in the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry* 62, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.026>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., 2011. Investigation of postmortem brain polyunsaturated fatty acid composition in psychiatric disorders: Limitations, challenges, and future directions. *Journal of Psychiatric Research* 45, 44–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.029>
- McNamara, Robert K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Dwivedi, Y., Pandey, G.N., 2010. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 126, 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.015>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Hahn, C.-G., Richtand, N.M., Stanford, K.E., 2007b. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: Gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* 91, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.027>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Stanford, K.E., Hahn, C.-G., Richtand, N.M., 2008a. Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research* 160, 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.021>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Tso, P., Blom, T.J., Welge, J.A., Strawn, J.R., Adler, C.M., DelBello, M.P., Strakowski, S.M., 2015. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: Dissociation from clinical response to lithium or quetiapine. *Psychiatry Research* 230, 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.035>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Tso, P., Dwivedi, Y., Ren, X., Pandey, G.N., 2013a. Lower docosahexaenoic acid concentrations in the postmortem prefrontal cortex of adult depressed suicide victims compared with controls without cardiovascular disease. *Journal of Psychiatric Research* 47, 1187–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.007>
- McNamara, R.K., Jandacek, R., Tso, P., Weber, W., Chu, W.-J., Strakowski, S.M., Adler, C.M., DelBello, M.P., 2013b. Low docosahexaenoic acid status is associated with reduced indices in cortical integrity in the anterior cingulate of healthy male children: A ^1H MRS Study. *Nutritional Neuroscience* 16, 183–190. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000045>
- McNamara, R.K., Liu, Y., 2011. Reduced expression of fatty acid biosynthesis genes in the prefrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 129, 359–363. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.021>

- McNamara, R.K., Strimpfel, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Welge, J.A., Strawn, J.R., DelBello, M.P., 2014. Detection and treatment of long-chain omega-3 fatty acid deficiency in adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder. *PharmaNutrition* 2, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2014.02.002>
- McNamara, R.K., Sullivan, J., Richtand, N.M., 2008b. Omega-3 fatty acid deficiency augments amphetamine-induced behavioral sensitization in adult mice: Prevention by chronic lithium treatment. *Journal of Psychiatric Research* 42, 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.009>
- McNamara, R.K., Sullivan, J., Richtand, N.M., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Campbell, N., Lipton, J., 2008c. Omega-3 fatty acid deficiency augments amphetamine-induced behavioral sensitization in adult DBA/2J mice: Relationship with ventral striatum dopamine concentrations. *Synapse* 62, 725–735. <https://doi.org/10.1002/syn.20542>
- McNamara, R.K., Szeszko, P.R., Smesny, S., Ikuta, T., DeRosse, P., Vaz, F.M., Milleit, B., Hipler, U.-C., Wiegand, C., Hesse, J., Amminger, G.P., Malhotra, A.K., Peters, B.D., 2017. Polyunsaturated fatty acid biostatus, phospholipase A2 activity and brain white matter microstructure across adolescence. *Neuroscience* 343, 423–433. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.007>
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N.E., Schatz, A.R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B.R., Compton, D.R., 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50, 83–90.
- Meehl, P.E., 1962. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist* 17, 827–838. <https://doi.org/10.1037/h0041029>
- Mellor, J.E., Laugharne, J.D., Peet, M., 1995. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. *Schizophr. Res.* 18, 85–86.
- Melzer, S., Gil, M., Koser, D.E., Michael, M., Huang, K.W., Monyer, H., 2017. Distinct Corticostriatal GABAergic Neurons Modulate Striatal Output Neurons and Motor Activity. *Cell Reports* 19, 1045–1055. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.024>
- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., 2016. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 67, 57–78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>
- Messamore, E., McNamara, R.K., 2016. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in Health and Disease* 15. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0196-5>
- Messinger, J.W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D., Malaspina, D., 2011. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: Implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical Psychology Review* 31, 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.002>
- Metherel, A.H., Lacombe, R.J.S., Chouinard-Watkins, R., Hopperton, K.E., Bazinet, R.P., 2018. Complete assessment of whole-body n-3 and n-6 PUFA synthesis-secretion kinetics and DHA turnover in a rodent model. *Journal of Lipid Research* 59, 357–367. <https://doi.org/10.1194/jlr.M081380>
- Milev, P., Ho, B.-C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry* 162, 495–506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.495>

- Miller, A.H., 2009. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, Behavior, and Immunity* 23, 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.006>
- Mingam, R., Moranis, A., Bluthé, R.-M., De Smedt-Peyrusse, V., Kelley, K.W., Guesnet, P., Lavalie, M., Dantzer, R., Layé, S., 2008. Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary n-3-polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *European Journal of Neuroscience* 28, 1877–1886. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06470.x>
- Mingote, S., Font, L., Farrar, A.M., Vontell, R., Worden, L.T., Stopper, C.M., Port, R.G., Sink, K.S., Bunce, J.G., Chrobak, J.J., Salamone, J.D., 2008. Nucleus Accumbens Adenosine A2A Receptors Regulate Exertion of Effort by Acting on the Ventral Striatopallidal Pathway. *Journal of Neuroscience* 28, 9037–9046. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1525-08.2008>
- Minogue, A.M., Lynch, A.M., Loane, D.J., Herron, C.E., Lynch, M.A., 2007. Modulation of amyloid- β -induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. *Journal of Neurochemistry* 103, 914–926. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04848.x>
- Mitchell, D.C., Niu, S.-L., Litman, B.J., 2003. Enhancement of G protein-coupled signaling by DHA phospholipids. *Lipids* 38, 437–443.
- Mitchell, R.A., Herrmann, N., Lanctôt, K.L., 2011. The Role of Dopamine in Symptoms and Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease: Apathy in the Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 17, 411–427. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00161.x>
- Mitchell, T.R., 1982. Motivation: New Directions for Theory, Research, and Practice. *Academy of Management Review* 7, 80–88. <https://doi.org/10.5465/amr.1982.4285467>
- Mitra, S., Natarajan, R., Ziedonis, D., Fan, X., 2017. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 78, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.005>
- Mocking, Roel J. T., Lok, A., Assies, J., Koeter, M.W.J., Visser, I., Ruhé, H.G., Bockting, C.L.H., Schene, A.H., 2013. Ala54Thr Fatty Acid-Binding Protein 2 (FABP2) Polymorphism in Recurrent Depression: Associations with Fatty Acid Concentrations and Waist Circumference. *PLoS ONE* 8, e82980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082980>
- Mocking, Roel J.T., Ruhé, H.G., Assies, J., Lok, A., Koeter, M.W.J., Visser, I., Bockting, C.L.H., Schene, A.H., 2013. Relationship between the hypothalamic–pituitary–adrenal-axis and fatty acid metabolism in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1607–1617. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.013>
- Mogenson, G.J., Jones, D.L., Yim, C.Y., 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 14, 69–97.
- Montgomery, A.J., Stokes, P., Kitamura, Y., Grasby, P.M., 2007. Extrastriatal D2 and striatal D2 receptors in depressive illness: Pilot PET studies using [11C]FLB 457 and [11C]raclopride. *Journal of Affective Disorders* 101, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.010>
- Moon, D.-O., Kim, K.-C., Jin, C.-Y., Han, M.-H., Park, C., Lee, K.-J., Park, Y.-M., Choi, Y.H., Kim, G.-Y., 2007. Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia. *International Immunopharmacology* 7, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.10.001>

- Moran, E.K., Culbreth, A.J., Barch, D.M., 2017. Ecological momentary assessment of negative symptoms in schizophrenia: Relationships to effort-based decision making and reinforcement learning. *Journal of Abnormal Psychology* 126, 96–105. <https://doi.org/10.1037/abn0000240>
- Moranis, A., Delpech, J.-C., De Smedt-Peyrusse, V., Aubert, A., Guesnet, P., Lavalie, M., Joffre, C., Layé, S., 2012. Long term adequate n-3 polyunsaturated fatty acid diet protects from depressive-like behavior but not from working memory disruption and brain cytokine expression in aged mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 26, 721–731. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.001>
- Morgan, J.K., Olino, T.M., McMakin, D.L., Ryan, N.D., Forbes, E.E., 2013. Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiology of Disease* 52, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.039>
- Moriguchi, T., Greiner, R.S., Salem, N., 2000. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J. Neurochem.* 75, 2563–2573.
- Moriguchi, T., Loewke, J., Garrison, M., Catalan, J.N., Salem, N., 2001. Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J. Lipid Res.* 42, 419–427.
- Morita, I., Sato, I., Ma, L., Murota, S., 1997. Enhancement of membrane fluidity in cholesterol-poor endothelial cells pre-treated with simvastatin. *Endothelium* 5, 107–113.
- Moritz, A.E., Free, R.B., Sibley, D.R., 2018. Advances and challenges in the search for D 2 and D 3 dopamine receptor-selective compounds. *Cellular Signalling* 41, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.07.003>
- Morris, G., Berk, M., Galecki, P., Walder, K., Maes, M., 2016. The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Molecular Neurobiology* 53, 1195–1219. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9090-9>
- Morris, R.W., Vercammen, A., Lenroot, R., Moore, L., Langton, J.M., Short, B., Kulkarni, J., Curtis, J., O'Donnell, M., Weickert, C.S., Weickert, T.W., 2012. Disambiguating ventral striatum fMRI-related bold signal during reward prediction in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 17, 280–289. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.75>
- Mueller, S.V., Morishima, Y., Schwab, S., Wiest, R., Federspiel, A., Hasler, G., 2018. Neural Correlates of Impaired Reward–Effort Integration in Remitted Bulimia Nervosa. *Neuropsychopharmacology* 43, 868–876. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.277>
- Murakami, K., Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Arakawa, M., 2010. Fish and n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Depressive Symptoms: Ryukyus Child Health Study. *PEDIATRICS* 126, e623–e630. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3277>
- Nadalín, S., Rubeša, G., Giacometti, J., Vulin, M., Tomljanović, D., Vraneković, J., Kapović, M., Buretić-Tomljanović, A., 2008. Bcl2 polymorphism of cytosolic phospholipase A2 gene is associated with age at onset in male patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78, 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.04.006>
- Napier, T.C., Persons, A.L., 2018. Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14177>
- Natsubori, A., Tsutsui-Kimura, I., Nishida, H., Boucekhoua, Y., Sekiya, H., Uchigashima, M., Watanabe, M., de Kerchove d'Exaerde, A., Mimura, M., Takata, N., Tanaka, K.F., 2017.

- Ventrolateral Striatal Medium Spiny Neurons Positively Regulate Food-Incentive, Goal-Directed Behavior Independently of D1 and D2 Selectivity. *The Journal of Neuroscience* 37, 2723–2733. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3377-16.2017>
- Nemets, H., Nemets, B., Apter, A., Bracha, Z., Belmaker, R.H., 2006. Omega-3 Treatment of Childhood Depression: A Controlled, Double-Blind Pilot Study. *American Journal of Psychiatry* 163, 1098–1100. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.1098>
- Neve, K.A. (Ed.), 2010. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, Totowa, NJ. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-333-6>
- Nguyen, L.N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., Wenk, M.R., Goh, E.L.K., Silver, D.L., 2014. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 509, 503–506. <https://doi.org/10.1038/nature13241>
- Nicola, S.M., 2016. Reassessing wanting and liking in the study of mesolimbic influence on food intake. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 311, R811–R840. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00234.2016>
- Nicola, S.M., Surmeier, D.J., Malenka, R.C., 2000. Dopaminergic Modulation of Neuronal Excitability in the Striatum and Nucleus Accumbens. *Annual Review of Neuroscience* 23, 185–215. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.185>
- Niu, S.-L., Mitchell, D.C., Lim, S.-Y., Wen, Z.-M., Kim, H.-Y., Salem, N., Litman, B.J., 2004. Reduced G Protein-coupled Signaling Efficiency in Retinal Rod Outer Segments in Response to *n*-3 Fatty Acid Deficiency. *Journal of Biological Chemistry* 279, 31098–31104. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404376200>
- Niv, Y., Daw, N.D., Joel, D., Dayan, P., 2007. Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology* 191, 507–520. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0502-4>
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., Fountoulakis, K.N., Vieta, E., 2011. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 129, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.018>
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Pacchiarotti, I., Murru, A., Scott, J., Valentí, M., Mazzarini, L., del Mar Bonnin, C., Sánchez-Moreno, J., Serretti, A., Vieta, E., 2013. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: A principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysics treatment options. *European Neuropsychopharmacology* 23, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.015>
- Noaghiul, S., Hibbeln, J.R., 2003. Cross-National Comparisons of Seafood Consumption and Rates of Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry* 160, 2222–2227. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2222>
- Nowend, K.L., Arizzi, M., Carlson, B.B., Salamone, J.D., 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, 373–382.
- Nunes, E. J., Randall, P.A., Hart, E.E., Freeland, C., Yohn, S.E., Baqi, Y., Muller, C.E., Lopez-Cruz, L., Correa, M., Salamone, J.D., 2013. Effort-Related Motivational Effects of the VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine: Implications for Animal Models of the Motivational Symptoms of Depression. *Journal of Neuroscience* 33, 19120–19130. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2730-13.2013>

- Nunes, Eric J., Randall, P.A., Podurgiel, S., Correa, M., Salamone, J.D., 2013. Nucleus accumbens neurotransmission and effort-related choice behavior in food motivation: Effects of drugs acting on dopamine, adenosine, and muscarinic acetylcholine receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, 2015–2025. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.002>
- Nuttin, J.R., 1973. *Pleasure, Reward, Preference*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-10364-9>
- Ochiai, Y., Uchida, Y., Ohtsuki, S., Tachikawa, M., Aizawa, S., Terasaki, T., 2017. The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport. *Journal of Neurochemistry* 141, 400–412. <https://doi.org/10.1111/jnc.13943>
- Oddy, W.H., Hickling, S., Smith, M.A., A. O’Sullivan, T., Robinson, M., H. de Klerk, N., Beilin, L.J., A. Mori, T., Syrette, J., R. Zubrick, S., R. Silburn, S., 2011. Dietary intake of omega-3 fatty acids and risk of depressive symptoms in adolescents. *Depression and Anxiety* 28, 582–588. <https://doi.org/10.1002/da.20822>
- O’Doherty, J., 2004. Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science* 304, 452–454. <https://doi.org/10.1126/science.1094285>
- Oguro, H., Kadota, K., Ishihara, M., Okada, K., Yamaguchi, S., 2014. Efficacy of Pramipexole for Treatment of Apathy in Parkinson’s Disease. *International Journal of Clinical Medicine* 05, 885–889. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.515118>
- Oken, E., Østerdal, M.L., Gillman, M.W., Knudsen, V.K., Halldorsson, T.I., Strøm, M., Bellinger, D.C., Hadders-Algra, M., Michaelsen, K.F., Olsen, S.F., 2008. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition* 88, 789–796. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.3.789>
- Olarte-Sánchez, C.M., Valencia-Torres, L., Cassaday, H.J., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., 2013. Effects of SKF-83566 and haloperidol on performance on progressive ratio schedules maintained by sucrose and corn oil reinforcement: quantitative analysis using a new model derived from the Mathematical Principles of Reinforcement (MPR). *Psychopharmacology* 230, 617–630. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3189-3>
- Olino, T.M., McMakin, D.L., Morgan, J.K., Silk, J.S., Birmaher, B., Axelson, D.A., Williamson, D.E., Dahl, R.E., Ryan, N.D., Forbes, E.E., 2014. Reduced reward anticipation in youth at high-risk for unipolar depression: A preliminary study. *Developmental Cognitive Neuroscience* 8, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.005>
- Olney, J.J., Warlow, S.M., Naffziger, E.E., Berridge, K.C., 2018. Current perspectives on incentive salience and applications to clinical disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.007>
- Opsahl, R.L., Dunnette, M.D., 1966. The role of financial compensation in industrial motivation. *Psychol Bull* 66, 94–118.
- Orr, S.K., Bazinet, R.P., 2008. The emerging role of docosahexaenoic acid in neuroinflammation. *Curr Opin Investig Drugs* 9, 735–743.
- Orr, S.K., Tong, J.Y.M., Kang, J.X., Ma, D.W.L., Bazinet, R.P., 2010. The Fat-1 Mouse has Brain Docosahexaenoic Acid Levels Achievable Through Fish Oil Feeding. *Neurochemical Research* 35, 811–819. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0139-x>

- Ousdal, O.T., Reckless, G.E., Server, A., Andreassen, O.A., Jensen, J., 2012. Effect of relevance on amygdala activation and association with the ventral striatum. *NeuroImage* 62, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.035>
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. *The Lancet* 388, 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Pae, C.-U., Yu, H.-S., Kim, J.-J., Lee, C.-U., Lee, S.-J., Lee, K.-U., Jun, T.-Y., Paik, I.-H., Serretti, A., Lee, C., 2004. *BanI* Polymorphism of the Cytosolic Phospholipase A₂ Gene and Mood Disorders in the Korean Population. *Neuropsychobiology* 49, 185–188. <https://doi.org/10.1159/000077364>
- Palmiter, R.D., 2011. Dopamine signaling as a neural correlate of consciousness. *Neuroscience* 198, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.089>
- Pan, B., Chen, J., Lian, J., Huang, X.-F., Deng, C., 2015. Unique Effects of Acute Aripiprazole Treatment on the Dopamine D2 Receptor Downstream cAMP-PKA and Akt-GSK3 β Signalling Pathways in Rats. *PLOS ONE* 10, e0132722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132722>
- Pan, Y., Short, J.L., Choy, K.H.C., Zeng, A.X., Marriott, P.J., Owada, Y., Scanlon, M.J., Porter, C.J.H., Nicolazzo, J.A., 2016. Fatty Acid-Binding Protein 5 at the Blood–Brain Barrier Regulates Endogenous Brain Docosaheptaenoic Acid Levels and Cognitive Function. *The Journal of Neuroscience* 36, 11755–11767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1583-16.2016>
- Panigrahi, B., Martin, K.A., Li, Y., Graves, A.R., Vollmer, A., Olson, L., Mensh, B.D., Karpova, A.Y., Dudman, J.T., 2015. Dopamine Is Required for the Neural Representation and Control of Movement Vigor. *Cell* 162, 1418–1430. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.014>
- Park, I.H., Chun, J.W., Park, H.-J., Koo, M.-S., Park, S., Kim, S.-H., Kim, J.-J., 2015. Altered cingulo-striatal function underlies reward drive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 161, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.005>
- Park, I.H., Lee, B.C., Kim, J.-J., Kim, J.I., Koo, M.-S., 2017. Effort-Based Reinforcement Processing and Functional Connectivity Underlying Amotivation in Medicated Patients with Depression and Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience* 37, 4370–4380. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2524-16.2017>
- Park, M.-H., Han, C., Pae, C.-U., Lee, S.-J., Patkar, A.A., Masand, P.S., Fleischhacker, W.W., 2011. Aripiprazole treatment for patients with schizophrenia: from acute treatment to maintenance treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics* 11, 1541–1552. <https://doi.org/10.1586/ern.11.151>
- Pasquereau, B., Turner, R.S., 2013. Limited Encoding of Effort by Dopamine Neurons in a Cost-Benefit Trade-off Task. *Journal of Neuroscience* 33, 8288–8300. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4619-12.2013>
- Pawełczyk, T., Trafalska, E., Kotlicka-Antczak, M., Pawełczyk, A., 2016. The association between polyunsaturated fatty acid consumption and the transition to psychosis in ultra-high risk individuals. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 108, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.03.010>
- Pechtel, P., Dutra, S.J., Goetz, E.L., Pizzagalli, D.A., 2013. Blunted reward responsiveness in remitted depression. *Journal of Psychiatric Research* 47, 1864–1869. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.011>
- Peciña, M., Sikora, M., Avery, E.T., Heffernan, J., Peciña, S., Mickey, B.J., Zubieta, J.-K., 2017. Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression:

- Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *European Neuropsychopharmacology* 27, 977–986.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.427>
- Pedersen, K.F., Alves, G., Aarsland, D., Larsen, J.P., 2009. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80, 1279–1282.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170043>
- Peet, M., 2004. International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Br J Psychiatry* 184, 404–408.
- Peet, M., Horrobin, D.F., 2002. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 913–919.
- Peet, M., Horrobin, D.F., E-E Multicentre Study Group, 2002. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 36, 7–18.
- Peet, M., Murphy, B., Shay, J., Horrobin, D., 1998. Depletion of Omega-3 Fatty Acid Levels in Red Blood Cell Membranes of Depressive Patients. *Biological Psychiatry* 43, 315–319.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00206-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00206-0)
- Penrod, B., Wallace, M.D., Dyer, E.J., 2008. Assessing potency of high- and low-preference reinforcers with respect to response rate and response patterns. *J Appl Behav Anal* 41, 177–188.
- Peters, B.D., Duran, M., Vlieger, E.J., Majoie, C.B., den Heeten, G.J., Linszen, D.H., de Haan, L., 2009. Polyunsaturated fatty acids and brain white matter anisotropy in recent-onset schizophrenia: A preliminary study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 81, 61–63. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.04.007>
- Peters, B.D., Machielsen, M.W.J., Hoen, W.P., Caan, M.W.A., Malhotra, A.K., Szeszko, P.R., Duran, M., Olabarriaga, S.D., de Haan, L., 2013. Polyunsaturated Fatty Acid Concentration Predicts Myelin Integrity in Early-Phase Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 39, 830–838. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs089>
- Peters, B.D., Voineskos, A.N., Szeszko, P.R., Lett, T.A., DeRosse, P., Guha, S., Karlsgodt, K.H., Ikuta, T., Felsky, D., John, M., Rotenberg, D.J., Kennedy, J.L., Lencz, T., Malhotra, A.K., 2014. Brain White Matter Development Is Associated with a Human-Specific Haplotype Increasing the Synthesis of Long Chain Fatty Acids. *Journal of Neuroscience* 34, 6367–6376. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2818-13.2014>
- Peterson, S.M., Pack, T.F., Wilkins, A.D., Urs, N.M., Urban, D.J., Bass, C.E., Lichtarge, O., Caron, M.G., 2015. Elucidation of G-protein and β -arrestin functional selectivity at the dopamine D2 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 7097–7102. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502742112>
- Petrie, J.L., Saha, A.R., McEvoy, J.P., 1997. P.2.114 Aripiprazole, a new typical antipsychotic: Phase 2 clinical trial result. *European Neuropsychopharmacology* 7, S227.
[https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(97\)88746-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(97)88746-9)
- Pezzulo, G., Castelfranchi, C., 2009. Intentional action: from anticipation to goal-directed behavior. *Psychological Research Psychologische Forschung* 73, 437–440.
<https://doi.org/10.1007/s00426-009-0241-3>
- Phillips, B.U., Lopez-Cruz, L., Hailwood, J., Heath, C.J., Saksida, L.M., Bussey, T.J., 2018. Translational approaches to evaluating motivation in laboratory rodents: conventional

- and touchscreen-based procedures. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 21–27.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.008>
- Pinot, M., Vanni, S., Pagnotta, S., Lacas-Gervais, S., Payet, L.-A., Ferreira, T., Gautier, R., Goud, B., Antonny, B., Barelli, H., 2014. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science* 345, 693–697.
<https://doi.org/10.1126/science.1255288>
- Piomelli, D., Astarita, G., Rapaka, R., 2007. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nature Reviews Neuroscience* 8, 743–754. <https://doi.org/10.1038/nrn2233>
- Pizzagalli, D.A., 2014. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annual Review of Clinical Psychology* 10, 393–423.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- Pizzagalli, D.A., Jahn, A.L., O'Shea, J.P., 2005. Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: A signal-detection approach. *Biological Psychiatry* 57, 319–327.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.026>
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Müller, N., Tatsch, K., Poepperl, G., Möller, H.-J., 2012. Dopaminergic Neurotransmission in Patients with Schizophrenia in Relation to Positive and Negative Symptoms. *Pharmacopsychiatry* 45, S36–S41.
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1306313>
- Pontier, S.M., Percherancier, Y., Galandrin, S., Breit, A., Galés, C., Bouvier, M., 2008. Cholesterol-dependent Separation of the β_2 -Adrenergic Receptor from Its Partners Determines Signaling Efficacy: INSIGHT INTO NANOSCALE ORGANIZATION OF SIGNAL TRANSDUCTION. *Journal of Biological Chemistry* 283, 24659–24672.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M800778200>
- Porat, O., Hassin-Baer, S., Cohen, O.S., Markus, A., Tomer, R., 2014. Asymmetric dopamine loss differentially affects effort to maximize gain or minimize loss. *Cortex* 51, 82–91.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.10.004>
- Potkin, S.G., Saha, A.R., Kujawa, M.J., Carson, W.H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., Marder, S.R., 2003. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Archives of General Psychiatry* 60, 681.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.681>
- Pottala, J.V., Talley, J.A., Churchill, S.W., Lynch, D.A., von Schacky, C., Harris, W.S., 2012. Red blood cell fatty acids are associated with depression in a case-control study of adolescents. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 86, 161–165.
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.03.002>
- Pottala, J.V., Yaffe, K., Robinson, J.G., Espeland, M.A., Wallace, R., Harris, W.S., 2014. Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI Study. *Neurology* 82, 435–442.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000080>
- Purdon, D., Arai, T., Rapoport, S., 1997. No evidence for direct incorporation of esterified palmitic acid from plasma into brain lipids of awake adult rat. *J. Lipid Res.* 38, 526–530.
- Rajamoorthi, K., Petrache, H.I., McIntosh, T.J., Brown, M.F., 2005. Packing and Viscoelasticity of Polyunsaturated ω -3 and ω -6 Lipid Bilayers as Seen by ^2H NMR and X-ray Diffraction. *Journal of the American Chemical Society* 127, 1576–1588.
<https://doi.org/10.1021/ja046453b>
- Randall, P.A., Lee, C.A., Nunes, E.J., Yohn, S.E., Nowak, V., Khan, B., Shah, P., Pandit, S., Vemuri, V.K., Makriyannis, A., Baqi, Y., Müller, C.E., Correa, M., Salamone, J.D., 2014.

- The VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine Affects Effort-Related Decision Making in a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Task: Reversal with Antidepressant Drugs. *PLoS ONE* 9, e99320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099320>
- Randall, P.A., Lee, C.A., Podurriel, S.J., Hart, E., Yohn, S.E., Jones, M., Rowland, M., Lopez-Cruz, L., Correa, M., Salamone, J.D., 2015. Bupropion Increases Selection of High Effort Activity in Rats Tested on a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Procedure: Implications for Treatment of Effort-Related Motivational Symptoms. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18, pyu017–pyu017. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu017>
- Randall, P.A., Pardo, M., Nunes, E.J., López Cruz, L., Vemuri, V.K., Makriyannis, A., Baqi, Y., Müller, C.E., Correa, M., Salamone, J.D., 2012. Dopaminergic Modulation of Effort-Related Choice Behavior as Assessed by a Progressive Ratio Chow Feeding Choice Task: Pharmacological Studies and the Role of Individual Differences. *PLoS ONE* 7, e47934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047934>
- Ranjekar, P.K., Hinge, A., Hegde, M.V., Ghate, M., Kale, A., Sitasawad, S., Wagh, U.V., Debsikdar, V.B., Mahadik, S.P., 2003. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 121, 109–122.
- Rao, J.S., Ertley, R.N., Lee, H.-J., DeMar, J.C., Arnold, J.T., Rapoport, S.I., Bazinet, R.P., 2007. n-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Molecular Psychiatry* 12, 36–46. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001888>
- Rapoport, S.I., 2013. Translational studies on regulation of brain docosahexaenoic acid (DHA) metabolism in vivo. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 88, 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.05.003>
- Rapoport, S.I., Chang, M.C., Spector, A.A., 2001. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. *J. Lipid Res.* 42, 678–685.
- Rapoport, S.I., Rao, J.S., Igarashi, M., 2007. Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both the diet and the liver. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77, 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.023>
- Ravacci, G.R., Brentani, M.M., Tortelli, T., Torrinhas, R.S.M.M., Saldanha, T., Torres, E.A.F.S., Waitzberg, D.L., 2013. Lipid raft disruption by docosahexaenoic acid induces apoptosis in transformed human mammary luminal epithelial cells harboring HER-2 overexpression. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 24, 505–515. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.02.001>
- Reddy, L.F., Horan, W.P., Barch, D.M., Buchanan, R.W., Dunayevich, E., Gold, J.M., Lyons, N., Marder, S.R., Treadway, M.T., Wynn, J.K., Young, J.W., Green, M.F., 2015. Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 1—Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophrenia Bulletin* 41, 1045–1054. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv089>
- Reddy, R.D., Keshavan, M.S., Yao, J.K., 2004. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naïve baseline. *Schizophr Bull* 30, 901–911.
- Reisbick, S., Neuringer, M., Gohl, E., Wald, R., Anderson, G.J., 1997. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 33, 387–395.

- Rektorova, I., Balaz, M., Svatova, J., Zarubova, K., Honig, I., Dostal, V., Sedlackova, S., Nestrail, I., Mastik, J., Bares, M., Veliskova, J., Dusek, L., 2008. Effects of Ropinirole on Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease: A Prospective Multicenter Study. *Clinical Neuropharmacology* 31, 261–266. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31815d25ce>
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., Brooks, D., 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128, 1314–1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>
- Rey, C., Delpech, J.C., Madore, C., Nadjar, A., Greenhalgh, A.D., Amadiou, C., Aubert, A., Pallet, V., Vaysse, C., Layé, S., Joffre, C., 2018. Dietary n-3 long chain PUFA supplementation promotes a pro-resolving oxylipin profile in the brain. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.025>
- Rey, C., Nadjar, A., Buaud, B., Vaysse, C., Aubert, A., Pallet, V., Layé, S., Joffre, C., 2016. Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity* 55, 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.013>
- Ribot, T., 1897. *La Psychologie des Sentiments*. Par Th. Ribot. Paris: Alcan, 1896. Pp. 443. Price 7frs. 50. *Journal of Mental Science* 43, 164–168. <https://doi.org/10.1192/bjp.43.180.164>
- Richardson, N.R., Roberts, D.C.S., 1996. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods* 66, 1–11. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00153-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00153-0)
- Roane, H.S., Lerman, D.C., Vorndran, C.M., 2001. Assessing reinforcers under progressive schedule requirements. *Journal of Applied Behavior Analysis* 34, 145–166. <https://doi.org/10.1901/jaba.2001.34-145>
- Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2007. A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology* 191, 433–437. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0528-7>
- Robles, C.F., Johnson, A.W., 2017. Disruptions in effort-based decision-making and consummatory behavior following antagonism of the dopamine D2 receptor. *Behavioural Brain Research* 320, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.043>
- Roiser, J.P., McLean, A., Ogilvie, A.D., Blackwell, A.D., Bamber, D.J., Goodyer, I., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2005. The Subjective and Cognitive Effects of Acute Phenylalanine and Tyrosine Depletion in Patients Recovered from Depression. *Neuropsychopharmacology* 30, 775–785. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300659>
- Root, D.H., Melendez, R.I., Zaborszky, L., Napier, T.C., 2015. The ventral pallidum: Subregion-specific functional anatomy and roles in motivated behaviors. *Progress in Neurobiology* 130, 29–70. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.005>
- Routtenberg, A., Malsbury, C., 1969. Brainstem pathways of reward. *J Comp Physiol Psychol* 68, 22–30.
- Royo, J., Villain, N., Champeval, D., Del Gallo, F., Bertini, G., Aujard, F., Pifferi, F., 2018. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive functions, electrocortical activity and neurogenesis in a non-human primate, the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Behavioural Brain Research* 347, 394–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.029>
- Rustan, A.C., Drevon, C.A., 2005. Fatty Acids: Structures and Properties, in: John Wiley & Sons, Ltd (Ed.), *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0003894>

- Rutledge, R.B., Skandali, N., Dayan, P., Dolan, R.J., 2015. Dopaminergic Modulation of Decision Making and Subjective Well-Being. *Journal of Neuroscience* 35, 9811–9822. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0702-15.2015>
- Sagen, U., Faerden, A., Haug, T., Melle, I., Finset, A., Dammen, T., 2010. Are there common core features of apathy in different neuropsychiatric samples as assessed by the Apathy Evaluation Scale? *Nordic Journal of Psychiatry* 64, 49–57. <https://doi.org/10.3109/08039480903274415>
- Sahraian, A., Ehsaei, Z., Mowla, A., 2018. Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 84, 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.014>
- Salamone, J., Correa, M., Mingote, S., Weber, S., 2005. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current Opinion in Pharmacology* 5, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.09.004>
- Salamone, J., Correa, M., Mingote, S., Weber, S., Farrar, A., 2006. Nucleus Accumbens Dopamine and the Forebrain Circuitry Involved in Behavioral Activation and Effort-Related Decision Making: Implications for Understanding Anergia and Psychomotor Slowing in Depression. *Current Psychiatry Reviews* 2, 267–280. <https://doi.org/10.2174/157340006776875914>
- Salamone, J.D., 1992. Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology (Berl.)* 107, 160–174.
- Salamone, J.D., Correa, M., 2018. Neurobiology and pharmacology of activational and effort-related aspects of motivation: rodent studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.026>
- Salamone, J.D., Correa, M., 2012. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 76, 470–485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Salamone, J.D., Correa, M., 2002. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav. Brain Res.* 137, 3–25.
- Salamone, J.D., Correa, M., Farrar, A., Mingote, S.M., 2007. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology* 191, 461–482. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9>
- Salamone, J.D., Correa, M., Yang, J.-H., Rotolo, R., Presby, R., 2018. Dopamine, Effort-Based Choice, and Behavioral Economics: Basic and Translational Research. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00052>
- Salamone, J.D., Steinpreis, R.E., McCullough, L.D., Smith, P., Grebel, D., Mahan, K., 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, 515–521.
- Samieri, C., Maillard, P., Crivello, F., Proust-Lima, C., Peuchant, E., Helmer, C., Amieva, H., Allard, M., Dartigues, J.-F., Cunnane, S.C., Mazoyer, B.M., Barberger-Gateau, P., 2012. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 79, 642–650. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318264e394>
- Sánchez-Martín, M.J., Ramon, E., Torrent-Burgués, J., Garriga, P., 2013. Improved Conformational Stability of the Visual G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin by

- Specific Interaction with Docosahexaenoic Acid Phospholipid. *ChemBioChem* 14, 639–644. <https://doi.org/10.1002/cbic.201200687>
- SanGiovanni, J.P., Chew, E.Y., 2005. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 24, 87–138. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.002>
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Cuoco, S., Moccia, M., Pezzella, D., Erro, R., Longo, K., Vicidomini, C., Pellicchia, M.T., Amboni, M., Brunetti, A., Salvatore, M., Barone, P., Pappatà, S., 2015. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 21, 489–493. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.015>
- Sarchiapone, M., Carli, V., Camardese, G., Cuomo, C., Di Giuda, D., Calcagni, M.-L., Focacci, C., De Risio, S., 2006. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 147, 243–248. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.03.001>
- Sarris, J., Mischoulon, D., Schweitzer, I., 2012. Omega-3 for Bipolar Disorder: Meta-Analyses of Use in Mania and Bipolar Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73, 81–86. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06710>
- Sastry, P.S., 1985. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog. Lipid Res.* 24, 69–176.
- Schaeffer, L., Gohlke, H., Müller, M., Heid, I.M., Palmer, L.J., Kompauer, I., Demmelmair, H., Illig, T., Koletzko, B., Heinrich, J., 2006. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Human Molecular Genetics* 15, 1745–1756. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl117>
- Schmidt, L., d'Arc, B.F., Lafargue, G., Galanaud, D., Czernecki, V., Grabli, D., Schüpbach, M., Hartmann, A., Lévy, R., Dubois, B., Pessiglione, M., 2008. Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain* 131, 1303–1310. <https://doi.org/10.1093/brain/awn045>
- Schmidt, L., Lebreton, M., Cléry-Melin, M.-L., Daunizeau, J., Pessiglione, M., 2012. Neural Mechanisms Underlying Motivation of Mental Versus Physical Effort. *PLoS Biology* 10, e1001266. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001266>
- Schott, B.H., Minuzzi, L., Krebs, R.M., Elmenhorst, D., Lang, M., Winz, O.H., Seidenbecher, C.I., Coenen, H.H., Heinze, H.-J., Zilles, K., Duzel, E., Bauer, A., 2008. Mesolimbic Functional Magnetic Resonance Imaging Activations during Reward Anticipation Correlate with Reward-Related Ventral Striatal Dopamine Release. *Journal of Neuroscience* 28, 14311–14319. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2058-08.2008>
- Schroeter, M.L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Seese, A., Barthel, H., Mueller, K., Villringer, A., Sabri, O., 2011. Dissociating behavioral disorders in early dementia—An FDG-PET study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 194, 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.009>
- Schultz, W., 2015. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews* 95, 853–951. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2014>
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., 1997. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* 275, 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schweimer, J., Hauber, W., 2006. Dopamine D1 receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-based decision making. *Learning & Memory* 13, 777–782. <https://doi.org/10.1101/lm.409306>

- Serhan, C.N., 2014. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510, 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Serper, M., Payne, E., Dill, C., Portillo, C., Taliencio, J., 2017. Allocating effort and anticipating pleasure in schizophrenia: Relationship with real world functioning. *European Psychiatry* 46, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.07.008>
- Shaikh, S.R., 2012. Biophysical and biochemical mechanisms by which dietary N-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil disrupt membrane lipid rafts. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 23, 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.07.001>
- Sharf, R., Lee, D.Y., Ranaldi, R., 2005. Microinjections of SCH 23390 in the ventral tegmental area reduce operant responding under a progressive ratio schedule of food reinforcement in rats. *Brain Research* 1033, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.11.041>
- Sherdell, L., Waugh, C.E., Gotlib, I.H., 2012. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *Journal of Abnormal Psychology* 121, 51–60. <https://doi.org/10.1037/a0024945>
- Shimamoto, C., Ohnishi, T., Maekawa, M., Watanabe, A., Ohba, H., Arai, R., Iwayama, Y., Hisano, Y., Toyota, T., Toyoshima, M., Suzuki, K., Shirayama, Y., Nakamura, K., Mori, N., Owada, Y., Kobayashi, T., Yoshikawa, T., 2014. Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Human Molecular Genetics* 23, 6495–6511. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu369>
- Siafarikas, N., Selbaek, G., Fladby, T., Šaltytė Benth, J., Auning, E., Aarsland, D., 2018. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 30, 103–113. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001879>
- Silvestrini, N., Gendolla, G.H.E., 2013. Automatic effort mobilization and the principle of resource conservation: One can only prime the possible and justified. *Journal of Personality and Social Psychology* 104, 803–816. <https://doi.org/10.1037/a0031995>
- Simmons, D.A., Neill, D.B., 2009. Functional interaction between the basolateral amygdala and the nucleus accumbens underlies incentive motivation for food reward on a fixed ratio schedule. *Neuroscience* 159, 1264–1273. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.01.026>
- Simons, K., Ikonen, E., 1997. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 387, 569–572. <https://doi.org/10.1038/42408>
- Simons, K., van Meer, G., 1988. Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry* 27, 6197–6202.
- Simopoulos, A.P., 2011. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. *Molecular Neurobiology* 44, 203–215. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8162-0>
- Simpson, E.H., Kellendonk, C., Ward, R.D., Richards, V., Lipatova, O., Fairhurst, S., Kandel, E.R., Balsam, P.D., 2011. Pharmacologic Rescue of Motivational Deficit in an Animal Model of the Negative Symptoms of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 69, 928–935. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.012>
- Simpson, E.H., Waltz, J.A., Kellendonk, C., Balsam, P.D., 2012. Schizophrenia in Translation: Dissecting Motivation in Schizophrenia and Rodents. *Schizophrenia Bulletin* 38, 1111–1117. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs114>
- Simpson, E.H., Winiger, V., Biezonski, D.K., Haq, I., Kandel, E.R., Kellendonk, C., 2014. Selective Overexpression of Dopamine D3 Receptors in the Striatum Disrupts Motivation but

- not Cognition. *Biological Psychiatry* 76, 823–831.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.023>
- Sink, K.S., Vemuri, V.K., Olszewska, T., Makriyannis, A., Salamone, J.D., 2008. Cannabinoid CB1 antagonists and dopamine antagonists produce different effects on a task involving response allocation and effort-related choice in food-seeking behavior. *Psychopharmacology* 196, 565–574. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0988-4>
- Skinner, B.F., 1991. *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Copley, Acton, Mass.
- Skinner, B.F., 1954. Skinner, B. F. *Science and human behavior*. New York: The Macmillan Company, 1953. 461 P. \$4.00. *Science Education* 38, 436–436.
<https://doi.org/10.1002/sce.37303805120>
- Slaney, C.L., Hales, C.A., Robinson, E.S.J., 2018. Rat models of reward deficits in psychiatric disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 136–142.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.05.001>
- Smesny, S., Milleit, B., Hippler, U.-C., Milleit, C., Schäfer, M.R., Klier, C.M., Holub, M., Holzer, I., Berger, G.E., Otto, M., Nenadic, I., Berk, M., McGorry, P.D., Sauer, H., Amminger, G.P., 2014. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry* 19, 317–324. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.7>
- Soares-Cunha, C., Coimbra, B., Sousa, N., Rodrigues, A.J., 2016. Reappraising striatal D1- and D2-neurons in reward and aversion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 68, 370–386. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.021>
- Sokoloff, P., Diaz, J., Le Foll, B., Guillin, O., Leriche, L., Bezard, E., Gross, C., 2006. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5, 25–43.
- Sokolowski, J., Salamone, J., 1998. The Role of Accumbens Dopamine in Lever Pressing and Response Allocation: Effects of 6-OHDA Injected into Core and Dorsomedial Shell. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 59, 557–566.
[https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00544-3](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00544-3)
- Solberg, D.K., Bentsen, H., Refsum, H., Andreassen, O.A., 2016. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry* 16.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1006-3>
- Sommer, S., Danysz, W., Russ, H., Valastro, B., Flik, G., Hauber, W., 2014. The dopamine reuptake inhibitor MRZ-9547 increases progressive ratio responding in rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 2045–2056.
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000996>
- Sonnino, S., Prinetti, A., 2013. Membrane domains and the “lipid raft” concept. *Curr. Med. Chem.* 20, 4–21.
- Spalletta, G., Long, J.D., Robinson, R.G., Trequattrini, A., Pizzoli, S., Caltagirone, C., Orfei, M.D., 2015. Longitudinal Neuropsychiatric Predictors of Death in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease* 48, 627–636. <https://doi.org/10.3233/JAD-150391>
- Srivastava, L.K., Kazmi, S.M., Blume, A.J., Mishra, R.K., 1987. Reconstitution of affinity-purified dopamine D2 receptor binding activities by specific lipids. *Biochim. Biophys. Acta* 900, 175–182.
- St. Onge, J.R., Floresco, S.B., 2010. Prefrontal Cortical Contribution to Risk-Based Decision Making. *Cerebral Cortex* 20, 1816–1828. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp250>
- Stahl, S.M., 2002. The psychopharmacology of energy and fatigue. *J Clin Psychiatry* 63, 7–8.

- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., Robinson, R.G., 2005. The Construct of Minor and Major Depression in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry* 162, 2086–2093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2086>
- Starkstein, S.E., Leentjens, A.F.G., 2008. The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79, 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Stella, F., Radanovic, M., Aprahamian, I., Canineu, P.R., de Andrade, L.P., Forlenza, O.V., 2014. Neurobiological Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Critical Review. *Journal of Alzheimer's Disease* 39, 633–648. <https://doi.org/10.3233/JAD-131385>
- Stewart, T.D., Hatch, A., Largay, K., Sheehan, J.J., Marler, S.V., Berman, R.M., Nelson, J.C., 2014. Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: A pooled analysis. *Journal of Affective Disorders* 162, 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.017>
- Stice, E., Spoor, S., Ng, J., Zald, D.H., 2009. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiology & Behavior* 97, 551–560. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.020>
- Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., Rueter, S., Zboyan, H.A., Diamond, E., Cress, K.K., Marangell, L.B., 1999. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 407–412.
- Stopper, C.M., Floresco, S.B., 2011. Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 11, 97–112. <https://doi.org/10.3758/s13415-010-0015-9>
- Strauss, G.P., Gold, J.M., 2012. A New Perspective on Anhedonia in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 169, 364–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447>
- Strauss, G.P., Whearty, K.M., Morra, L.F., Sullivan, S.K., Ossenfort, K.L., Frost, K.H., 2016. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophrenia Research* 170, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.006>
- Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., Fadai, T., Kappel, V., Grimmer, Y., Goodman, R., Poustka, L., Conrod, P., Cattrell, A., Banaschewski, T., Bokde, A.L.W., Bromberg, U., Büchel, C., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Nees, F., Papadopoulos, D., Paus, T., Smolka, M.N., Walter, H., Whelan, R., Martinot, J.-L., Schumann, G., Paillère-Martinot, M.-L., IMAGEN Consortium, 2015. The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *American Journal of Psychiatry* 172, 1215–1223. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101298>
- Strombach, T., Strang, S., Park, S.Q., Kenning, P., 2016. Common and distinctive approaches to motivation in different disciplines, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 3–23. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.007>
- Studer, B., Knecht, S., 2016. A benefit–cost framework of motivation for a specific activity, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 25–47. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.014>
- Su, K.-P., Huang, S.-Y., Peng, C.-Y., Lai, H.-C., Huang, C.-L., Chen, Y.-C., Aitchison, K.J., Pariente, C.M., 2010. Phospholipase A2 and Cyclooxygenase 2 Genes Influence the Risk of

- Interferon- α -Induced Depression by Regulating Polyunsaturated Fatty Acids Levels. *Biological Psychiatry* 67, 550–557. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.005>
- Su, K.-P., Tseng, P.-T., Lin, P.-Y., Okubo, R., Chen, T.-Y., Chen, Y.-W., Matsuoka, Y.J., 2018. Association of Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids With Changes in Severity of Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 1, e182327. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.2327>
- Sublette, M.E., Ellis, S.P., Geant, A.L., Mann, J.J., 2011. Meta-Analysis of the Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) in Clinical Trials in Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, 1577–1584. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06634>
- Sugasini, D., Thomas, R., Yalagala, P.C.R., Tai, L.M., Subbaiah, P.V., 2017. Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice. *Scientific Reports* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11766-0>
- Svenningsson, P., Le Moine, C., Fisone, G., Fredholm, B.B., 1999. Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A2A receptors. *Prog. Neurobiol.* 59, 355–396.
- Swenne, I., Rosling, A., Tengblad, S., Vessby, B., 2011. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acids are associated with depression in adolescents with eating disorders and weight loss: Essential fatty acids in depression and eating disorders. *Acta Paediatrica* 100, 1610–1615. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02400.x>
- Tao, R., Yu, Y., Zhang, Xiaojuan, Shi, J., Guo, Y., Wang, C., Han, B., Xu, Q., Shang, H., Zhang, Xuan, Xie, L., Liu, S., Ju, G., Shen, Y., Wei, J., 2005. A family based study of the genetic association between the PLA2G4D gene and schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 73, 419–422. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.08.008>
- Tatebayashi, Y., Nihonmatsu-Kikuchi, N., Hayashi, Y., Yu, X., Soma, M., Ikeda, K., 2012. Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with affective disorders. *Translational Psychiatry* 2, e204–e204. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.132>
- Tellez, L.A., Han, W., Zhang, X., Ferreira, T.L., Perez, I.O., Shammah-Lagnado, S.J., van den Pol, A.N., de Araujo, I.E., 2016. Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. *Nature Neuroscience* 19, 465–470. <https://doi.org/10.1038/nn.4224>
- Tessier, C., Sweers, K., Frajerman, A., Bergaoui, H., Ferreri, F., Delva, C., Lapidus, N., Lamaziere, A., Roiser, J.P., De Hert, M., Nuss, P., 2016. Membrane lipidomics in schizophrenia patients: a correlational study with clinical and cognitive manifestations. *Translational Psychiatry* 6, e906–e906. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.142>
- Theleritis, C., Politis, A., Siarkos, K., Lyketsos, C.G., 2014. A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 26, 195–207. <https://doi.org/10.1017/S1041610213001725>
- Thobois, S., Lhommée, E., Klinger, H., Ardouin, C., Schmitt, E., Bichon, A., Kistner, A., Castrioto, A., Xie, J., Fraix, V., Pelissier, P., Chabardes, S., Mertens, P., Quesada, J.-L., Bosson, J.-L., Pollak, P., Broussolle, E., Krack, P., 2013. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 136, 1568–1577. <https://doi.org/10.1093/brain/awt067>
- Thomazeau, A., Bosch-Bouju, C., Manzoni, O., Layé, S., 2016. Nutritional n-3 PUFA Deficiency Abolishes Endocannabinoid Gating of Hippocampal Long-Term Potentiation. *Cerebral Cortex* bhw052. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw052>
- Thompson, A.B., Gerson, J., Stolyarova, A., Bugarin, A., Hart, E.E., Jentsch, J.D., Izquierdo, A., 2017. Steep effort discounting of a preferred reward over a freely-available option in

- prolonged methamphetamine withdrawal in male rats. *Psychopharmacology* 234, 2697–2705. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4656-z>
- Threlfell, S., Cragg, S.J., 2011. Dopamine Signaling in Dorsal Versus Ventral Striatum: The Dynamic Role of Cholinergic Interneurons. *Frontiers in Systems Neuroscience* 5. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00011>
- Threlfell, S., Lalic, T., Platt, N.J., Jennings, K.A., Deisseroth, K., Cragg, S.J., 2012. Striatal Dopamine Release Is Triggered by Synchronized Activity in Cholinergic Interneurons. *Neuron* 75, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.038>
- Tomasik, J., Schwarz, E., Lago, S.G., Rothermundt, M., Leweke, F.M., van Beveren, N.J.M., Guest, P.C., Rahmoune, H., Steiner, J., Bahn, S., 2016. Pretreatment levels of the fatty acid handling proteins H-FABP and CD36 predict response to olanzapine in recent-onset schizophrenia patients. *Brain, Behavior, and Immunity* 52, 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.019>
- Tran, A.H., Tamura, R., Uwano, T., Kobayashi, T., Katsuki, M., Matsumoto, G., Ono, T., 2002. Altered accumbens neural response to prediction of reward associated with place in dopamine D2 receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 8986–8991. <https://doi.org/10.1073/pnas.132284599>
- Treadway, Michael T., Bossaller, N.A., Shelton, R.C., Zald, D.H., 2012. Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology* 121, 553–558. <https://doi.org/10.1037/a0028813>
- Treadway, M. T., Buckholtz, J.W., Cowan, R.L., Woodward, N.D., Li, R., Ansari, M.S., Baldwin, R.M., Schwartzman, A.N., Kessler, R.M., Zald, D.H., 2012. Dopaminergic Mechanisms of Individual Differences in Human Effort-Based Decision-Making. *Journal of Neuroscience* 32, 6170–6176. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6459-11.2012>
- Treadway, M.T., Buckholtz, J.W., Schwartzman, A.N., Lambert, W.E., Zald, D.H., 2009. Worth the ‘EEfRT’? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia. *PLoS ONE* 4, e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>
- Treadway, M.T., Peterman, J.S., Zald, D.H., Park, S., 2015. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 161, 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.024>
- Treadway, M.T., Zald, D.H., 2011. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35, 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- Tremblay, L.K., Naranjo, C.A., Cardenas, L., Herrmann, N., Busto, U.E., 2002. Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 409–416.
- Tressou, J., Moulin, P., Vergès, B., Le Guillou, C., Simon, N., Pasteau, S., 2016. Fatty acid dietary intake in the general French population: are the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) national recommendations met? *British Journal of Nutrition* 116, 1966–1973. <https://doi.org/10.1017/S000711451600413X>
- Trifilieff, P., Ducrocq, F., van der Veldt, S., Martinez, D., 2017. Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior. *Seminars in Nuclear Medicine* 47, 64–74. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.09.003>
- Trifilieff, P., Feng, B., Urizar, E., Winiger, V., Ward, R.D., Taylor, K.M., Martinez, D., Moore, H., Balsam, P.D., Simpson, E.H., Javitch, J.A., 2013. Increasing dopamine D2 receptor

- expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular Psychiatry* 18, 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.57>
- Trifilieff, P., Martinez, D., 2014. Imaging addiction: D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology* 76, 498–509. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.06.031>
- Tritsch, N.X., Ding, J.B., Sabatini, B.L., 2012. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 490, 262–266. <https://doi.org/10.1038/nature11466>
- Tritsch, N.X., Sabatini, B.L., 2012. Dopaminergic Modulation of Synaptic Transmission in Cortex and Striatum. *Neuron* 76, 33–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.023>
- Troscclair-Lasserre, N.M., Lerman, D.C., Call, N.A., Addison, L.R., Kodak, T., 2008. Reinforcement magnitude: an evaluation of preference and reinforcer efficacy. *J Appl Behav Anal* 41, 203–220.
- Trost, S., Diekhof, E.K., Zvonik, K., Lewandowski, M., Usher, J., Keil, M., Zilles, D., Falkai, P., Dechent, P., Gruber, O., 2014. Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 39, 1914–1923. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.39>
- Turecki, G., Grof, P., Cavazzoni, P., Duffy, A., Grof, E., Ahrens, B., Berghöfer, A., Müller-Oerlinghausen, B., Dvoráková, M., Libigerová, E., Vojtechovský, M., Zvolský, P., Joob, R., Nilsson, A., Prochazka, H., Licht, R.W., Rasmussen, N.A., Schou, M., Vestergaard, P., Holzinger, A., Schumann, C., Thau, K., Rouleau, G.A., Alda, M., 1998. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 3, 534–538.
- Ungerstedt, U., 1976. 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine pathway: the turning syndrome. *Pharmacol Ther B* 2, 37–40.
- Ungerstedt, U., 1971. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 367, 95–122.
- Urban, J.D., Vargas, G.A., von Zastrow, M., Mailman, R.B., 2007. Aripiprazole has Functionally Selective Actions at Dopamine D2 Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Neuropsychopharmacology* 32, 67–77. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301071>
- Urs, N.M., Gee, S.M., Pack, T.F., McCorvy, J.D., Evron, T., Snyder, J.C., Yang, X., Rodriguez, R.M., Borrelli, E., Wetsel, W.C., Jin, J., Roth, B.L., O'Donnell, P., Caron, M.G., 2016. Distinct cortical and striatal actions of a β -arrestin-biased dopamine D2 receptor ligand reveal unique antipsychotic-like properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, E8178–E8186. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614347113>
- Urs, N.M., Peterson, S.M., Caron, M.G., 2017. New Concepts in Dopamine D2 Receptor Biased Signaling and Implications for Schizophrenia Therapy. *Biological Psychiatry* 81, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.011>
- van Meer, G., Simons, K., 1988. Lipid polarity and sorting in epithelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 36, 51–58. <https://doi.org/10.1002/jcb.240360106>
- van Rensburg, S.J., Smuts, C.M., Hon, D., Kidd, M., van der Merwe, S., Myburgh, C., Oosthuizen, P., Emsley, R., 2009. Changes in erythrocyte membrane fatty acids during a clinical trial of eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in schizophrenia. *Metabolic Brain Disease* 24, 659–672. <https://doi.org/10.1007/s11011-009-9160-7>
- Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S., Bouret, S., 2015. Noradrenaline and Dopamine Neurons in the Reward/Effort Trade-Off: A Direct Electrophysiological Comparison in

- Behaving Monkeys. *Journal of Neuroscience* 35, 7866–7877.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Venugopalan, V.V., Casey, K.F., O’Hara, C., O’Loughlin, J., Benkelfat, C., Fellows, L.K., Leyton, M., 2011. Acute Phenylalanine/Tyrosine Depletion Reduces Motivation to Smoke Cigarettes Across Stages of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 36, 2469–2476.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.135>
- Verharen, J.P.H., de Jong, J.W., Roelofs, T.J.M., Huffels, C.F.M., van Zessen, R., Luijendijk, M.C.M., Hamelink, R., Willuhn, I., den Ouden, H.E.M., van der Plasse, G., Adan, R.A.H., Vanderschuren, L.J.M.J., 2018. A neuronal mechanism underlying decision-making deficits during hyperdopaminergic states. *Nature Communications* 9.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03087-1>
- Vezina, P., Lorrain, D.S., Arnold, G.M., Austin, J.D., Suto, N., 2002. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *J. Neurosci.* 22, 4654–4662. <https://doi.org/20026447>
- Vichaya, E.G., Dantzer, R., 2018. Inflammation-induced motivational changes: perspective gained by evaluating positive and negative valence systems. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 22, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.008>
- Vieta, E., Valentí, M., 2013. Pharmacological Management of Bipolar Depression: Acute Treatment, Maintenance, and Prophylaxis. *CNS Drugs* 27, 515–529.
<https://doi.org/10.1007/s40263-013-0073-y>
- Vijayakumar, N., Bartholomeusz, C., Whitford, T., Hermens, D.F., Nelson, B., Rice, S., Whittle, S., Pantelis, C., McGorry, P., Schäfer, M.R., Amminger, G.P., 2016. White matter integrity in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review and discussion of the role of polyunsaturated fatty acids. *BMC Psychiatry* 16.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0932-4>
- Villar, V.A.M., Cuevas, S., Zheng, X., Jose, P.A., 2016. Localization and signaling of GPCRs in lipid rafts, in: *Methods in Cell Biology*. Elsevier, pp. 3–23.
<https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.11.008>
- Volkow, N.D., 2001. Drug Abuse and Mental Illness: Progress in Understanding Comorbidity. *American Journal of Psychiatry* 158, 1181–1183.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1181>
- Volkow, N.D., Baler, R.D., 2015. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends in Neurosciences* 38, 345–352.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.002>
- Voon, V., Fernagut, P.-O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., Juncos, J.L., Obeso, J.A., Bezard, E., 2009. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson’s disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *The Lancet Neurology* 8, 1140–1149.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70287-X)
- Voorn, P., Vanderschuren, L.J.M., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W., Pennartz, C.M., 2004. Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences* 27, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.006>
- Walhovd, K.B., Storsve, A.B., Westlye, L.T., Drevon, C.A., Fjell, A.M., 2014. Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiology of Aging* 35, 1055–1064. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.011>
- Walton, M.E., Groves, J., Jennings, K.A., Croxson, P.L., Sharp, T., Rushworth, M.F.S., Bannerman, D.M., 2009. Comparing the role of the anterior cingulate cortex and 6-

- hydroxydopamine nucleus accumbens lesions on operant effort-based decision making. *European Journal of Neuroscience* 29, 1678–1691.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06726.x>
- Wang, J., Huang, J., Yang, X., Lui, S.S.Y., Cheung, E.F.C., Chan, R.C.K., 2015. Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophrenia Research* 168, 465–474. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.019>
- Wang, X., Gallegos, D.A., Pogorelov, V.M., O'Hare, J.K., Calakos, N., Wetsel, W.C., West, A.E., 2018. Parvalbumin Interneurons of the Mouse Nucleus Accumbens are Required For Amphetamine-Induced Locomotor Sensitization and Conditioned Place Preference. *Neuropsychopharmacology* 43, 953–963. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.178>
- Wang, Y., Botolin, D., Christian, B., Busik, J., Xu, J., Jump, D.B., 2005. Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *Journal of Lipid Research* 46, 706–715. <https://doi.org/10.1194/jlr.M400335-JLR200>
- Ward, R.D., Simpson, E.H., Richards, V.L., Deo, G., Taylor, K., Glendinning, J.I., Kandel, E.R., Balsam, P.D., 2012. Dissociation of Hedonic Reaction to Reward and Incentive Motivation in an Animal Model of the Negative Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37, 1699–1707. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.15>
- Wardle, M.C., Treadway, M.T., Mayo, L.M., Zald, D.H., de Wit, H., 2011. Amping Up Effort: Effects of d-Amphetamine on Human Effort-Based Decision-Making. *Journal of Neuroscience* 31, 16597–16602. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4387-11.2011>
- Washizaki, K., Smith, Q.R., Rapoport, S.I., Purdon, A.D., 1994. Brain arachidonic acid incorporation and precursor pool specific activity during intravenous infusion of unesterified [3H]arachidonate in the anesthetized rat. *J. Neurochem.* 63, 727–736.
- Wei, J., Hemmings, G., 2004. A study of a genetic association between the PTGS2/PLA2G4A locus and schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 70, 413–415. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.12.018>
- Weiller, E., Weiss, C., Watling, C.P., Edge, C., Hobart, M., Eriksson, H., Fava, M., 2017. Functioning outcomes with adjunctive treatments for major depressive disorder: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 14, 103–115. <https://doi.org/10.2147/NDT.S146840>
- Weinstein, J.J., Chohan, M.O., Slifstein, M., Kegeles, L.S., Moore, H., Abi-Dargham, A., 2017. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 81, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2104>
- Weiser, M., Garibaldi, G., 2015. Quantifying motivational deficits and apathy: A review of the literature. *European Neuropsychopharmacology* 25, 1060–1081.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.018>
- Weisinger, H.S., Vingrys, A.J., Bui, B.V., Sinclair, A.J., 1999. Effects of dietary n-3 fatty acid deficiency and repletion in the guinea pig retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 327–338.
- Whitton, A.E., Treadway, M.T., Pizzagalli, D.A., 2015. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia: Current Opinion in Psychiatry 28, 7–12. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000122>
- Wise, R.A., 2008. Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research* 14, 169–183. <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
- Wise, R.A., 1982. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* 5, 39. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00010372>

- Wise, R.A., Spindler, J., deWit, H., Gerberg, G.J., 1978. Neuroleptic-induced “anhedonia” in rats: pimoide blocks reward quality of food. *Science* 201, 262–264.
- Witten, I.B., Lin, S.-C., Brodsky, M., Prakash, R., Diester, I., Anikeeva, P., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., 2010. Cholinergic Interneurons Control Local Circuit Activity and Cocaine Conditioning. *Science* 330, 1677–1681.
<https://doi.org/10.1126/science.1193771>
- Wolf, D.H., Satterthwaite, T.D., Kantrowitz, J.J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M.A., Ruparel, K., 2014. Amotivation in Schizophrenia: Integrated Assessment With Behavioral, Clinical, and Imaging Measures. *Schizophrenia Bulletin* 40, 1328–1337.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu026>
- Wood, M., Reavill, C., 2007. Aripiprazole acts as a selective dopamine D₂ receptor partial agonist. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16, 771–775.
<https://doi.org/10.1517/13543784.16.6.771>
- Wooten, G.F., Trugman, J.M., 1989. The dopamine motor system. *Mov. Disord.* 4 Suppl 1, S38–47.
- World Health Organization (Ed.), 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva.
- Wozniak, J., Biederman, J., Mick, E., Waxmonsky, J., Hantsoo, L., Best, C., Cluette-Brown, J.E., Laposata, M., 2007. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: A prospective open-label trial. *European Neuropsychopharmacology* 17, 440–447.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.11.006>
- Xiao, Y., Huang, Y., Chen, Z.-Y., 2005. Distribution, depletion and recovery of docosahexaenoic acid are region-specific in rat brain. *Br. J. Nutr.* 94, 544–550.
- Xiao, Y., Wang, L., Xu, R.-J., Chen, Z.-Y., 2006. DHA depletion in rat brain is associated with impairment on spatial learning and memory. *Biomed. Environ. Sci.* 19, 474–480.
- Xie, L., Innis, S.M., 2008. Genetic Variants of the FADS1 FADS2 Gene Cluster Are Associated with Altered (n-6) and (n-3) Essential Fatty Acids in Plasma and Erythrocyte Phospholipids in Women during Pregnancy and in Breast Milk during Lactation. *The Journal of Nutrition* 138, 2222–2228. <https://doi.org/10.3945/jn.108.096156>
- Xu, C., Warsh, J.J., Wang, K.S., Mao, C.X., Kennedy, J.L., 2013. Association of the iPLA2 β gene with bipolar disorder and assessment of its interaction with TRPM2 gene polymorphisms: *Psychiatric Genetics* 23, 86–89.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32835d700d>
- Xu, S., Jay, A., Brunaldi, K., Huang, N., Hamilton, J.A., 2013. CD36 Enhances Fatty Acid Uptake by Increasing the Rate of Intracellular Esterification but Not Transport across the Plasma Membrane. *Biochemistry* 52, 7254–7261. <https://doi.org/10.1021/bi400914c>
- Yadid, G., Friedman, A., 2008. Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 265–286.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00913-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00913-8)
- Yan, Y., Jiang, W., Liu, L., Wang, X., Ding, C., Tian, Z., Zhou, R., 2015. Dopamine Controls Systemic Inflammation through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Cell* 160, 62–73.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.047>
- Yang, X., Huang, J., Lan, Y., Zhu, C., Liu, X., Wang, Y., Cheung, E.F.C., Xie, G., Chan, R.C.K., 2016. Diminished caudate and superior temporal gyrus responses to effort-based decision making in patients with first-episode major depressive disorder. *Progress in Neuro-*

- Psychopharmacology and Biological Psychiatry 64, 52–59.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.006>
- Yang, X., Huang, J., Zhu, C., Wang, Y., Cheung, E.F.C., Chan, R.C.K., Xie, G., 2014. Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first-episode and remitted depression patients. *Psychiatry Research* 220, 874–882.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.056>
- Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R.D., 2000. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 42, 7–17.
- Yatham, L.N., Liddle, P.F., Shiah, I.-S., Lam, R.W., Ngan, E., Scarrow, G., Imperial, M., Stoessl, J., Sossi, V., Ruth, T.J., 2002. PET Study of [¹⁸F]6-Fluoro- L -Dopa Uptake in Neuroleptic- and Mood-Stabilizer-Naive First-Episode Nonpsychotic Mania: Effects of Treatment With Divalproex Sodium. *American Journal of Psychiatry* 159, 768–774.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.768>
- Yavin, E., Himovichi, E., Eilam, R., 2009. Delayed cell migration in the developing rat brain following maternal omega 3 alpha linolenic acid dietary deficiency. *Neuroscience* 162, 1011–1022. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.05.012>
- Yazbek, H., Raffard, S., Del-Monte, J., Pupier, F., Larue, A., Boulenger, J.-P., Gély-Nargeot, M.-C., Capdevielle, D., 2014. L'apathie dans la schizophrénie : une revue clinique et critique de la question. *L'Encéphale* 40, 231–239.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.05.002>
- Yehuda, S., 2003. Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet* 92, 37–56.
- Yohn, S.E., Arif, Y., Haley, A., Tripodi, G., Baqi, Y., Müller, C.E., Miguel, N.S., Correa, M., Salamone, J.D., 2016. Effort-related motivational effects of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6: pharmacological and neurochemical characterization. *Psychopharmacology* 233, 3575–3586. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4392-9>
- Yohn, S.E., Santerre, J.L., Nunes, E.J., Kozak, R., Podurgiel, S.J., Correa, M., Salamone, J.D., 2015. The role of dopamine D1 receptor transmission in effort-related choice behavior: Effects of D1 agonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 135, 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.05.003>
- Yu, Y., Tao, R., Shi, J., Zhang, X., Kou, C., Guo, Y., Zhang, X., Lin, X., Liu, S., Ju, G., Xu, Q., Shang, H., Shen, Y., Wei, J., 2005. A genetic study of two calcium-independent cytosolic PLA2 genes in schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 73, 351–354. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.07.003>
- Yuen, G.S., Bhutani, S., Lucas, B.J., Gunning, F.M., AbdelMalak, B., Seirup, J.K., Klimstra, S.A., Alexopoulos, G.S., 2015. Apathy in Late-Life Depression: Common, Persistent, and Disabling. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 23, 488–494.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.06.005>
- Zenon, A., Devesse, S., Olivier, E., 2016. Dopamine Manipulation Affects Response Vigor Independently of Opportunity Cost. *Journal of Neuroscience* 36, 9516–9525.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4467-15.2016>
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Öngür, D., Auerbach, R.P., Wang, X., Yao, S., Wang, X., 2016. Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging and Behavior* 10, 920–939.
<https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6>
- Zhang, W., Chen, R., Yang, T., Xu, N., Chen, J., Gao, Y., Stetler, R.A., 2017. Fatty acid transporting proteins: Roles in brain development, aging, and stroke. *Prostaglandins,*

- Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA).
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.04.004>
- Zhao, Q.-F., Tan, Lan, Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, Lin, Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., Yu, J.-T., 2016. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 190, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
- Ziauddeen, H., Murray, G.K., 2010. The relevance of reward pathways for schizophrenia: *Current Opinion in Psychiatry* 23, 91–96.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328336661b>
- Zimmer, L., Delion-Vancassel, S., Durand, G., Guilloteau, D., Bodard, S., Besnard, J.C., Chalon, S., 2000a. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Lipid Res.* 41, 32–40.
- Zimmer, L., Delpal, S., Guilloteau, D., Aïoun, J., Durand, G., Chalon, S., 2000b. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci. Lett.* 284, 25–28.
- Zimmer, L., Hembert, S., Durand, G., Breton, P., Guilloteau, D., Besnard, J.C., Chalon, S., 1998. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci. Lett.* 240, 177–181.
- Zimmer, L., Vancassel, S., Cantagrel, S., Breton, P., Delamanche, S., Guilloteau, D., Durand, G., Chalon, S., 2002. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition* 75, 662–667. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.662>
- Zucca, S., Zucca, A., Nakano, T., Aoki, S., Wickens, J., 2018. Pauses in cholinergic interneuron firing exert an inhibitory control on striatal output in vivo. *eLife* 7.
<https://doi.org/10.7554/eLife.32510>

LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS

Liste des publications:

Trifilieff P, **Ducrocq F**, van der Veldt S, and Martinez D. "Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior." [Semin Nucl Med.](#) 2017 Jan;47(1): 64-74. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.09.003. Epub 2016 Oct 13.

Ducrocq F, Hyde A, Fanet H, Oummadi A, Walle R, De Smedt-Peyrusse V, Layé S, Ferreira G, Trifilieff P* and Vancassel V*. "Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes" Accepted in *Obesity*.

Ducrocq F*, Oummadi A*, Roman W, Contini A** and Trifilieff P**. "The atypical antipsychotic aripiprazole acts as an antagonist on dopamine-dependent components of reward processing." Under submission in Schizophrenia Bulletin.

Ducrocq F, Walle R, Contini A, Masson E, Oummadi A, Caraballo B, van der Veldt S, Boyer ML, Aby F, Tolentino-Cortez T, Leste-Lasserre T, Hebling JC, Layé S, Fioramonti X, Barreda G, Ferreira G, Berdeaux O, Ma D, Bosch-Bouju C, De Smedt-Peyrusse V, Trifilieff P. "Causal link between developmental n-3 PUFA deficiency and motivation deficits." In prep.

Liste des communications:

Communications orales locales

- "Unique sensitivity of medium spiny neurons to lipid manipulation: consequences on nucleus accumbens network and reward processing." 16th Synapse day meeting, Bordeaux Neurocampus, March 30th 2018.
- Doc/Postdoc day in NutriNeuro, Bordeaux, January 15th 2018.
- Doc/Postdoc day in NutriNeuro, Bordeaux, January 12th 2017.
- "Dopamine: from desire to alienation." Popular scientific event "Pint of science", Bordeaux, May 25th 2016.
- Doc/Postdoc day in NutriNeuro, Bordeaux, February 1st 2016.
- Doc/Postdoc day in NutriNeuro, Bordeaux, January 15th 2015.

Communications orales internationales et nationales

- "Impact of brain lipid composition on reward processing and mesolimbic dopamine transmission: a role in schizophrenia endophenotypes?" International Dopamine meeting 2016, Symposium "Novel mouse models in the service of dopamine-linked brain disorders: insights into pathophysiology and treatments", Vienna, September 5-8th 2016.
- "Impact of dietary lipids on dopaminergic transmission and motivation in mice." Basal Ganglia Club, Montpellier, May 19th 2015.

Communications affichées

Fabien Ducrocq, Roman Walle, Asma Oummadi, Clementine Bosch-Bouju, Xavier Fioramonti, Suzanne van der Veldt, Sophie Layé, David Ma, Véronique De Smedt-Peyrusse and Pierre

Trifilieff. "Modulation of mesolimbic dopamine transmission by brain lipid composition: consequences on reward processing."

- 11th FENS forum of neuroscience, Berlin, July 7-11th 2018.
- 8th EMCCS-FENS Satellite Meeting, Berlin, July 6th 2018. (Poster award)

Fabien Ducrocq, Roman Walle, Clementine Bosch-Bouju, Suzanne van der Veldt, Agnès Aubert, Rolando Meloni, Sophie Layé, Véronique DeSmedt-Peyrusse and Pierre Trifilieff. "Impact of brain lipid composition on reward processing and mesolimbic dopamine transmission."

- NeuroFrance 2017, Bordeaux, May 17-19th 2017
- SVS doctoral school day, Bordeaux, April 12th 2017
- Neurocampus day, Bordeaux, April 5th 2017
- 10th FENS forum of neuroscience, Copenhagen, July 2-6th 2016.

Fanet H., **Ducrocq F.**, Oummadi A., Trifilieff P., Moussa F., Capuron L., Layé S., Calon F. and Vancassel S. "Dopamine synthesis: A focus on tetrahydrobiopterin. "

- NeuroFrance 2017, Bordeaux, May 17-19th 2017

Walle R., **Ducrocq F.**, Meloni R., Layé S., Ferreira G. and Trifilieff P. "Effect of genetic and pharmacogenetic manipulation of accumbens dopamine D2 receptor-expressing neurons on reward processing, motivation and feeding behavior."

- NeuroFrance 2017, Bordeaux, May 17-19th 2017
- International Dopamine meeting 2016, Vienna, September 5-8th 2016.

N. Deprêtre, E. Sibille, E.A.Y. Masson, P. Trifilieff, V. De Smedt-Peyrusse, **F. Ducrocq** and O. Berdeaux. "Targeted lipidomic analysis of complex lipids in mouse synaptosomes by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry."

- 21st International Mass Spectrometry Conference, Toronto, August 20-26th 2016.

Fabien Ducrocq, Hortense Fanet, Agnès Aubert, Alexia Mathou, Sophie Layé and Sylvie Vancassel. "Effect of high fat diet on motivation and dopamine biodisponibility in the ventral striatum of mice."

- 12th Meeting of the French Society for Neuroscience, Montpellier, May 19-22th 2015.

ANNEXES

1. **Annexe 1:** Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes

Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes

Fabien Ducrocq F^{1,2}, Alexia Hyde^{1,2}, Hortense Fanet^{1,2,3}, Asma Oummadi^{1,2}, Roman Walle^{1,2},
Véronique De Smedt-Peyrusse^{1,2,3}, Sophie Layé^{1,2,3}, Guillaume Ferreira^{1,2,3}, Pierre Trifilieff^{1,2,3*},
Sylvie Vancassel^{1,2,3*}

¹INRA, Nutrition and Integrative Neurobiology, UMR 1286, Bordeaux, France.

²Université de Bordeaux, France

³OptiNutriBrain, International Associated Laboratory (NutriNeuro France-INAF Canada),
Bordeaux, France.

*These authors share senior authorship

Keywords: dopamine, high-fat diet, motivation, hedonic response, obesity

Abbreviations : DA, dopamine; HF, high-fat; HFD, high-fat diet ; PR, progressive ratio; FR, fixed ratio; RR, random ratio

Running title : reward processing and obesogenic diet exposure

Contact information : Sylvie Vancassel

INRA, UMR 1286, Laboratory of Nutrition and Integrative Neurobiology, Université de
Bordeaux, Batiment UFR Pharmacie - 2eme Tranche - 2eme Etage – CC34, 146 rue Léo
Saignat, 33076 BORDEAUX Cedex - France.

sylvie.vancassel@inra.fr

Phone : 33 557 571 232

Fax : 33 557 571 227

Word Count : 4207

Funding : This study was supported by INRA and University of Bordeaux “Investissements d'avenir Initiative d'excellence” (Idex) (LIA OptiNutriBrain, SL). HF is the recipient of INRA and Idex Bordeaux (SV); Idex Bordeaux “chaire d’installation” (ANR-10-IDEX-03-02) (PT), NARSAD Young Investigator Grant from the Brain and Behavior Foundation (PT), ANR “SynLip” (ANR-16-CE16-0022) (PT), Region Aquitaine (PT); ANR “Obeteen” (ANR-15-CE17-0013) (GF); FD and RW are the recipients of the French Ministry stipend.

Disclosure : The authors declares no conflict of interest

Short bullet-points:

Exposure to obesogenic diet in rodents has been shown to lead to deficits in operant responding in motivational tasks.

Our study suggests that these deficits are not related to an alteration in dopamine-dependent incentive processes or hedonic reactivity, but rather to a decrease in basal hunger and a potentiation of postingestive negative feedback mechanisms.

Abstract

Objective: Growing body of evidence suggests that obesity could result from alterations in reward processing. In rodent models, chronic exposure to obesogenic diet leads to blunted dopamine signaling and related incentive responding. This study aimed to determine which reward-related behavioral dimensions are actually impacted by obesogenic diet exposure.

Methods: mice were chronically exposed to obesogenic diet. Incentive and hedonic processes were tested through operant conditioning and licking microstructures, respectively. In parallel, mesolimbic dopamine transmission was assessed using microdialysis.

Results: Prolonged high-fat (HF) diet exposure leads to blunted mesolimbic dopamine release, paralleled by a decrease in operant responding in all schedule tested. HF- and control animals similarly decreased their operant responding in an effort-based choice task, and HF-fed animals displayed an overall lower calorie intake in this task. Analysis of the licking microstructures during consumption of a freely-accessible reward suggested a decrease in basal hunger and a potentiation of gastrointestinal inhibition in HF animals, without changes in hedonic reactivity.

Conclusion: These results suggest that the decrease in operant responding under prolonged HF diet exposure is mainly driven by decrease in hunger as well as stronger post-ingestive negative feedback mechanisms, rather than by a decrease in incentive or hedonic responses.

Introduction

Exposure to highly-palatable and caloric food has been largely implicated in the development of non-homeostatic eating behaviors and obesity. Clinical and preclinical studies suggest that the increased palatability and accessibility to obesogenic diet disrupts neural reward mechanisms, leading to non-homeostatic increase in the drive to consume the food (1). This dysfunction in reward processing has been proposed to result from blunted mesolimbic dopamine (DA) transmission (2), which plays a central role in cost/benefit computation (3). Supporting this hypothesis, some studies in both human subjects (4) and rodent models (5, 6) have shown that obesity is associated with alterations in some markers of mesolimbic DA signaling. This correlates with the preference of subjects with obesity for immediate food access versus a delayed, though larger, food reward (7) and the decreased performance in motivational tasks – motivation being defined as the amount of effort the animals is willing to expend to obtain a reward (8) – in rodents exposed to obesogenic diets (6, 9-14).

However, the very nature of the alteration of mesolimbic DA transmission in subjects with obesity has been recently challenged and data in animal models are inconsistent (15–22). Regarding behavioral alterations in rodents under obesogenic diet, some studies show a reduction in the willingness to work for food reinforcers (9, 10, 12, 14), while others found an increase (23–25). Motivation in rodent models is largely tested through the willingness to exert effort for food reinforcers in operant tasks, however, it is not clear whether alterations in performance mainly reflect a change in incentive processes. Indeed, variations in operant responding can depend on many behavioral dimensions such as modifications in hedonic

responses, altered sensitivity to reward value, hunger or appetitive response, some of which being sensitive to obesogenic diet exposure (12, 13, 26, 27).

In the current study, we aimed at providing a thorough characterization of the behavioral alterations behind deficits in operant tasks induced by exposure to a high-fat (HF) diet. Food-motivated behavior and DA release in the ventral striatum were evaluated as neurobehavioral outcomes of diet-induced obesity in mice. In particular, we aimed at deciphering between motivational, hedonic and consummatory alterations.

Material and Methods

Animals:

Seventy-three C57BL/6J male mice (Robert Janvier, Le Genest St-Isle, France) were used. Mice were housed in groups of 5 animals and maintained in a temperature and humidity-controlled facility under a 12:12 light-dark cycle (8 :00 on) with *ad libitum* access to water and food. Animal care and experimental procedures were in accordance with the INRA Quality Reference System and to French (Directive 87/148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and European legislations (Directive 86/609/EEC). They followed ethical protocols approved by the Region Aquitaine Veterinary Services (Direction Départementale de la Protection des Animaux, approval ID: B33-063-920) and by the animal ethic committee of Bordeaux (CE50).

Two different cohorts were used: The first one consisted in 13 controls (Ctrl) and 18 High-Fat fed mice (HF) that were maintained *ad libitum* throughout operant training including a first Progressive Ratio (PR) task and then food-deprived for 2 days before a second PR session. Half of these animals were used for the consumption test (*ad libitum*). All the animals of this first cohort were used for microdialysis (*ad libitum*). The second cohort (n = 21 Ctrl and 21 HF) was

maintained under food deprivation throughout operant training, the concurrent lever pressing/free feeding task and the licking microstructure analyses.

High-fat diet exposure:

Upon their arrival, 3 week-old mice were divided into two groups with similar average weight. The Ctrl had free access to standard rodent chow (8.4% fat, 72.4% carbohydrate, 19.3% protein [% Kcal/Kg] providing 2.9 Kcal/g; A04 Safe, Augy, France) and the HF group to an enriched diet containing 45% fat (mainly saturated fat coming from lard), 35% carbohydrate (17.5% from sucrose), 20% protein [% Kcal/Kg] providing 4.7 Kcal/g (D12451, Research Diets, New Brunswick, USA). Mice were weighed weekly and the behavioral tasks began after 13 weeks of diet exposure.

Behavioral procedures:

Operant conditioning

Apparatus

The operant chambers (Imétronic, France) had internal dimensions 30x40x36 (cm) and were located in a light- and sound- attenuating cabinet. Each operant chamber had two opaque panels at the right and left walls and two clear Plexiglas panels at the back and front walls and was illuminated throughout all sessions with a houselight located at the top of the chamber. The chambers were equipped with two retractable levers (2x4x1 cm), only one of which was reinforced. Reinforced lever presses were indicated by a brief tone (65 db, 3000 Hz, 200 ms) and a cue light, mounted 8.5 cm above the lever. A drinking trough was positioned 4 cm above the grid floor at equidistance between the two levers. Milk was used

as a reward (10% sweetened condensed milk in water (3.25 Kcal/g); 15µl drops). The number of presses on both levers were recorded, as well as the number of licks in the trough.

Procedures

One session (30 minutes or 1 hour) was run each day, 5 days per week.

Pavlovian training. All mice were maintained under food deprivation (85% of their *ad libitum* weight, for at least 3 days before the beginning of the experiment). During these sessions, the reward was delivered each minute, indicated by a tone and cue light.

Fixed ratio training: In the fixed ratio (FR) training, every press on the reinforced lever led to reward delivery, signaled by the cue light and tone, as long as that the previous reward was retrieved. Presses on the inactive lever had no consequence. Most animals reached the threshold of 200 lever presses per session within 4 sessions. Three Ctrl and 1 HF did not reach this threshold and were removed from the analysis.

Random ratio testing: In the random ratio (RR) paradigm, each lever press on the reinforced lever had a given probability to be reinforced: RR5 = 0.2, RR10 = 0.1 and RR20 = 0.05. Animals were trained in multiple RR sessions from RR5 to RR20 in a sequential manner.

Progressive ratio testing: In the progressive ratio PRx2 schedule, the number of lever presses required to earn a reward was doubled respective to the previous reward. Mice were tested multiple times in PRx2 intercalated with RR20 sessions.

Concurrent lever pressing/free feeding task: This task was adapted from (3). Briefly, animals had the choice between pressing the lever (RR5) to obtain the reward or consume the diluted reward (5% condensed milk diluted in water) freely available in the operant chamber. Total lever presses were recorded and compared to lever presses made in the

absence of freely-available food during non-concurrent RR5 sessions intercalated between each concurrent session.

Licking microstructures

A home-made lickometer was used consisting of a testing chamber (20 cm wide, 30 cm deep, 15 cm tall), a bottle containing the solution connected to a computer allowing the recording of the onset and offset of licks. Before testing, mice were first habituated to the chamber for 2 days with free access to water during a 30 min-session. On the testing day, water was replaced by 10% sweetened condensed milk and mice were subjected to 30-min sessions during which the number of licks, bursts and licks per burst were recorded (a burst is defined by an interlick interval lower than 0.25 seconds (27)).

Food consumption and preference

Food consumption was measured during the night cycle (12h) during which animals, single housed in a testing chamber (10 x 30 x 12 cm), had the choice between their usual diet (A04 or HF diet) and the milk reward under *ad libitum* condition.

Measure of extracellular DA using microdialysis

Under isoflurane anesthesia (1.0 g/kg i.p.), a CMA 11 probe (2 mm-long membranes, Phymep, France) were stereotaxically implanted into the left ventral striatum to the following coordinates: AP+1.1, ML+1.0 from bregma, DV-5.0 below dura. Microdialysis probe was perfused with Ringer's solution at 2.5µl/min (NaCl 142 mM, KCl 3.9 mM, CaCl₂ 1.2 mM, MgCl₂ 1 mM, Na₂HPO₄ 1.4 mM, NaH₂PO₄ 0.3 mM). Dialysates were collected at +4°C every 20min after a 60-min washout period. The average concentration of DA in the first three dialysate samples was taken as baseline DA levels, followed by potassium chloride (KCl 100 mmol/L)

addition to the perfusion buffer for 20 min. Three more samples were collected. Mice were euthanized and brains collected for further histological verification of the probe implantation.

DA contents of the dialysates were measured by HPLC coupled to electrochemical detection (Antec Leyden, The Netherlands), as previously described (28).

Statistical analysis

Data are expressed as means $\pm$ SEM. All parameters were analysed using unpaired Student's t test between Ctrl and HF groups, or paired t test for comparisons within groups. One sample t test was used when means were compared to a hypothetical value. ANOVA was also used for two separated groups as between-subject factors and Sessions, Trials or Time as within-group factors, with Bonferroni *post-hoc* test when suitable. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 7 Software. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

At the end of the 13th week of HF diet exposure starting at weaning, mice from the HF group displayed a significantly higher body weight compared to control animals (Ctrl: 26.7 g $\pm$ 0.2 and HF: 28.5 g $\pm$ 0.3 ; $t(80)=4.158$, $p < 0.0001$).

1 – HF diet exposure alters mesolimbic DA transmission

We first aimed at determining whether, similarly to what has been previously shown (5, 6), in our experimental conditions, exposure to a HF diet led to alteration in mesolimbic DA transmission. Basal and stimulated extracellular DA levels were measured in the ventral striatum using microdialysis (**Fig. 1**). Basal DA levels were not significantly different between

the two experimental groups ($t(36)=1.34$, $p=0.186$; **Fig. 1A**). The 20-min KCl perfusion induced a robust release of DA in both groups (Time effect: $F(6,174)=81.34$, $p<0.001$; **Fig. 1B**), that was significantly lower in HF mice compared to Ctrl (Dietary group x sample: $F(6,174)=2.369$, $p<0.05$; *post hoc* test for sample 4 : $t(203)=3.642$, $p<0.01$; **Fig. 1B**). At the maximal effect, DA-stimulated levels reached 3185 ± 412 % increase in HF mice vs. 4378 ± 594 % in Ctrl animals. These results confirm the DA deficits previously reported in other obese models (6,7).

II - HF diet exposure blunts operant responding independently of ratio requirement

Even though both the HF and Ctrl groups augmented their lever pressing with increasing ratio requirement in both *ad libitum* and food-deprived conditions, HF animals displayed blunted operant responding in all ratio tested (*Ad libitum* condition: Ratio effect: $F(3,102)=27.32$, $p<0.001$; diet effect: $F(1,34)=9.06$, $p<0.01$; interaction: $F(3,102)=5.38$, $p<0.01$; *Post-hoc* in RR10: $t(136)=3.41$, $p<0.01$ and RR20: $t(136)=3.974$, $p<0.001$; **Fig. 2A** - Food deprived condition: Ratio effect: $F(3,120)=165.3$, $p<0.001$; diet effect: $F(1,40)=31.62$, $p<0.001$; interaction: $F(3,120)=10.05$, $p<0.001$; *Post-hoc* in RR10: $t(160)=5.192$, $p<0.001$ and RR20: $t(160)=6.734$, $p<0.001$; **Fig. 2B**).

This decrease in operant responding in HF animals was further confirmed in the PRx2 task as shown by their decreased cumulative (*Ad libitum* condition: diet effect: $F(1,990)=147.6$, $p<0.001$, **Fig. 2C**; Food deprived condition: diet effect : $F(1,990)=549.9$, $p<0.001$, **Fig. 2D**) as well as total (*Ad libitum* condition: $t(34)=2.02$, $p=0.05$, **Fig. 2E**; Food deprived condition: $t(34)=4.15$, $p<0.001$, **Fig. 2F**) lever presses compared to Ctrl mice. The deleterious effect of HF diet on operant responding was further confirmed by a concomitant reduction in the number of reward earned in both *ad libitum* and food-deprived conditions

throughout all the ratios tested (*Ad libitum* condition: Ratio effect: $F(3,102)=68.32$, $p<0.001$; diet effect: $F(1,34)=19.1$, $p<0.001$; **Fig. 2G**. Food deprived condition: Ratio effect: $F(3,120)=38.18$, $p<0.001$; diet effect: $F(1,40)=73.4$, $p<0.001$, interaction: $F(3,120)=0.35$, $p>0.05$; **Fig. 2H**). Interestingly, in the *ad libitum* condition, HF animals seemed to be less sensitive to the increased ratio requirement compared to Ctrl mice (Diet x Ratio Interaction: $F(3,102)=10.58$, $p<0.001$; *Post-hoc* in FR1: $t(136)=6.47$, $p<0.001$, RR5: $t(136)=3.29$, $p<0.01$, RR10: $t(136)=3.31$, $p<0.01$; RR20: $t(136)=1.932$, $p=0.22$; **Fig. 2G**).

III – The decrease in operant responding in HF animals does not lead to an increase in concurrent free food consumption in the effort-based choice task

The lower operant responding in the HF group, even at low ratio requirement, renders difficult any interpretation regarding the motivational component of operant responding assessed in the PRx2 task. Therefore, we used another well-accepted operant task that evaluates motivational performance, i.e. the effort-based choice task, adapted from (3). In this task, the operant response of the animal can be compared within subject in the presence, or not, of a freely accessible - though less preferred - reward (concurrent food ; **Fig. 3A**).

The presence of the concurrent food led to a decrease in lever pressing in both groups (Diet effect: $F(1,40)=51.7$, $p<0.001$; Task effect: $F(1,40)=74.22$, $p<0.001$; interaction: $F(1,40)=6.12$, $p<0.05$; *post hoc* test for Ctrl, concurrent vs. non concurrent task: $t(40)=7.84$, $p<0.001$ and *post hoc* test for HF: concurrent vs. non concurrent task: $t(40)=4.34$, $p<0.001$; **Fig. 3B**) and the lower responding in HF animals was maintained in both the concurrent and non-concurrent versions of the task (*post hoc* test for non-concurrent task, Ctrl vs. HF: $t(80)=7.57$, $p<0.001$; *post hoc* test for concurrent task, Ctrl vs. HF: $t(80)=5.54$, $p<0.001$; **Fig. 3B**). Interestingly, the ratio of lever pressing between concurrent/non-concurrent tasks

revealed that both groups decreased their lever pressing in a similar manner when the concurrent food was present ($t(40)=0.32$, $p=0.748$; **Fig. 3C**). Moreover, there was no difference between groups in the consumption of the concurrent food (Ctrl: $2.11 \text{ g} \pm 0.24$ and HF: $2.42 \text{ g} \pm 0.21$; $t(40)=0.9611$, $p=0.3423$, data not shown), leading, in the HF group, to lower calorie intake from the milk reward, but a similar one - though very limited - through the concurrent food, compared to Ctrl animals (Diet effect: $F(1,40)=42.9$, $p<0.001$; Reward/Concurrent food effect: $F(1,40)=67.69$, $p<0.001$; interaction: $F(1,40)=21.87$, $p<0.001$; *post hoc* test for reward, Ctrl vs. HF: $t(80)=7.403$, $p<0.001$; *post hoc* test for Ctrl, Reward vs. Concurrent food: $t(40)=9.124$, $p<0.001$; *post hoc* test for HF, Reward vs. Concurrent food: $t(40)=2.51$, $p<0.05$; **Fig. 3D**), which translated in an overall lower calorie intake ($t(40)=6.45$, $p<0.001$; **Fig. 3E**).

IV – HF mice displayed decreased baseline hunger, an increase of postingestive negative feedback but no change in hedonic response to a palatable reward.

The decrease in operant responding even for low ratio requirement, in addition to the lower overall calorie intake in the effort-based choice task, led us to explore both the consummatory behavior as well as the hedonic reactivity of HF animals.

To do so, we analyzed the licking microstructures during the consumption of the freely-accessible reward, which allows assessing several components of consummatory behavior such as basal hunger, postingestive negative feedback and palatability of the ingested tastant (27-30) (**Fig. 4A**). The number of licks/burst ($t(40)=0.20$, $p=0.842$; **Fig. 4F**), burst duration ($t(40)=1.382$, $p=0.175$; **Fig. 4G**), inter-licks interval ($t(40)=0.944$, $p=0.351$; **Fig. 4H**) and lick frequency in bursts ($t(40)=0.234$, $p=0.817$; **Fig. 4I**) were identical in both groups, suggesting similar hedonic reactivity to the reward. However, the total consumption

($t(40)=4.50$, $p<0.001$; **Fig. 4B**), number of licks ($t(40)=4$, $p<0.001$; **Fig. 4C**) and number of bursts ($t(40)=3$, $p<0.01$; **Fig. 4D**) were decreased, and the latency to first lick was increased ($t(38)=3.195$, $p<0.01$; **Fig. 4E**) in HF animals, suggesting decreased baseline hunger and/or increased postingestive feedback mechanisms. Interestingly, the decrease in total number of licks (Diet effect: $F(1,40)=19.77$, $p<0.001$; Time effect: $F(1,40)=6.44$, $p<0.05$; interaction: $F(1,40)=2.67$, $p=0.11$; **Fig. 4J**) and bursts (Diet effect: $F(1,40)=16.45$, $p<0.001$; Time effect: $F(1,40)=5.96$, $p<0.05$; interaction: $F(1,40)=4.06$, $p=0.051$; **Fig. 4K**) in HF animals was already present during the first 10 minutes of the task, supporting a decrease in baseline hunger. However, whereas Ctrl animals displayed the same amount of licks ($t(20)=0.61$, $p=0.61$; **Fig. 4J**) and bursts ($t(20)=0.19$, $p=0.85$; **Fig. 4K**) over the first 10 minutes of the task (5-min bins), HF animals displayed a significant decrease in the percentage of licks ($t(20)=3.12$, $p<0.01$; **Fig. 4J**) and bursts ($t(20)=4.65$, $p<0.001$; **Fig. 4K**), showing a faster decrease in this group compared to Ctrl (% decrease in licks: $t(40)=2.03$, $p<0.05$; **Fig. 4J**; % decrease in bursts: $t(40)=2.39$, $p<0.05$; **Fig. 4K**). These data suggest that, in addition to a decrease in baseline hunger, HF animals display enhanced postingestive feedback mechanisms.

This alteration of consummatory behavior in HF mice was confirmed by a significant reduction in the consumption of the freely-accessible milk reward compared to Ctrl mice but a higher calorie intake from freely-available regular HF chow when both the milk reward and the regular chows were freely accessible during a 12h-free access night cycle (consumption in Kcal, Diet effect: $F(1,18)=10.48$, $p<0.01$; Milk reward/Regular chow effect: $F(1,18)=13.61$, $p<0.01$; interaction: $F(1,18)=27.24$, $p<0.001$; *post-hoc* test: Ctrl vs. HF for Milk reward, $t(36)=6.13$, $p<0.001$; *post-hoc* test: Ctrl vs. HF for Regular chow, $t(36)=3.10$, $p<0.01$; *post-hoc* test: Milk reward vs. Regular chow for Ctrl, $t(18)=5.32$, $p<0.001$; **Fig. 4L**). Nonetheless, HF animals displayed an overall decrease in calorie intake ($t(18)=3.24$, $p<0.01$; **Fig. 4L**).

Discussion

In this study we found that prolonged access to a HF diet induced a decrease in operant responding in both *ad libitum* and food-restricted conditions, paralleled with reduced stimulated release of DA in the nucleus accumbens. The behavioral deficit was not accompanied by an increase in consumption of a less palatable, though freely-available, food in the lever pressing/free feeding choice task, leading to an overall lower calorie intake during this task in the HF group. Analysis of licking microstructures revealed that HF animals displayed blunted consummatory behavior with no alteration of the hedonic reaction to the reward. Altogether, these data suggest that the decrease in operant responding that has been consistently described in obesogenic diet-exposed animals could correspond to a combination of decreased baseline hunger and enhanced post-ingestive regulation of food intake rather than an alteration of reward processing such as incentive or hedonic processes.

We showed that chronic exposure to a HF diet results in a deficit in operant responding during a motivational PR task, paralleled with altered mesolimbic DA transmission, as illustrated by reduced stimulated DA release in the nucleus accumbens. These observations confirm the validity of our model for blunting DA transmission. Considering the central role of mesolimbic DA in the modulation of incentive processes (3, 8, 31), these data are in line with the idea that the deficit in operant responding could reflect a motivational deficit due to altered DA release in HF animals (6, 32), and with the hypothesis that chronic consumption of palatable food could induce hypo-responsivity of the reward system (33). Numerous studies have reported a similar decrease in operant responding in motivational tasks in HF animals (6, 9–14). However, we found that HF mice also displayed a decrease in operant responding for low ratio schedules for which the work requirement is limited. In addition, analyses of the number of rewards earned as a function of increasing ratio schedules revealed that HF

animals were equally – if not less – sensitive than controls to the increased ratio requirement, supporting the idea that blunted instrumental responding is not related to an alteration in effort capacity or of the incentive value of the reinforcer. In order to further investigate a potential motivational deficit in HF animals, we used the effort-based lever pressing/free feeding task, in which the animal faces the choice between exerting an effort to obtain the reward or consume a less palatable, though freely accessible, food (3). In this task, which highly depends on mesolimbic DA transmission (3, 34, 35), a higher consumption of the freely-accessible food at the cost of lever pressing is interpreted as a deficit in effort-related responding (3). We found that HF and Ctrl animals similarly decreased their responding in the effort-based choice task relative to the corresponding non-concurrent task, and consumed the same amount of the freely-available food. However, their lower lever pressing resulted overall in a lower calorie intake. Altogether, these data go against the idea that deficits in instrumental responding in HF animals are related to blunting of incentive processes, but rather that they originate from alterations of consummatory components such as hedonic reaction, baseline hunger or post-ingestive feedback mechanisms, as previously described (14, 36, 37).

To test this hypothesis, we analyzed the licking microstructures during the consumption of the freely-accessible reward, that allows the measurement of parameters reflecting the palatability of the food as well as processes that regulate the organism's energy needs (hunger and post-ingestive gastrointestinal inhibition) (27). Our results showed that the number of licks per burst, burst duration, inter-licks interval and lick frequency in bursts were identical in both groups, suggesting similar hedonic reaction to the reward (27, 29, 38). However, the latency to first lick was increased, supporting that, even under deprivation, baseline hunger is blunted in HF animals. Moreover, the total consumption of the freely-

accessible reward, number of licks and number of bursts were decreased in HF animals, suggesting a potentiation of gastrointestinal inhibition in response to reward consumption (27). In addition, the decrease in consumption was faster in HF animals, further supporting an enhancement of postingestive inhibition mechanisms.

Finally, we also showed that, in a situation of free-access to HF chow and the milk reward, HF animals consumed less of the latter food - despite a similar hedonic reactivity than Ctrl animals when the reward is presented alone - and overall less calories. These data are somewhat surprising considering that previous studies have established that HF diet exposure reduces the efficacy of satiation signals such as CCK or leptin (39). We have previously shown that circulating leptin levels are strongly enhanced using the same model (40), suggesting the existence of leptin resistance. However, these results support the existence of a negative contrast effect, i.e. that chronic HF diet exposure may decrease the value of other food rewards when presented concomitantly (36). Therefore, rather than a lower consumption of HF animals in the free-access experiment, it is likely that the Ctrl group overconsumes because of the high palatability of the milk compared to their regular chow.

Further studies would be needed to determine whether other parameters such as the type of diet, longer exposure or higher weight gain could influence our findings. Similarly, our behavioral tasks were all performed with a single palatable reward, which contains both sugar (22.4kCal) and fat (7.2kCal), similarly to the HF diet – though in much lower contents. It remains to be determined whether our findings can be generalized to other kind of food rewards, even though comparable data were found with sucrose (36, 41). Nonetheless, altogether, our data highlight the need for caution regarding the interpretation of behavioral data using food rewards in animals exposed to obesogenic diets and suggest that the

decrease in operant responding could originate from altered baseline hunger and post-ingestive inhibition mechanisms rather than decreased motivation.

Even though our data do not support a perturbation of incentive processes induced by chronic HF diet exposure, the blunted DA release we observed could in part account for the alteration in post-ingestive feedback mechanisms. Indeed, DA has been described as a flavor-independent central sensor of calorie intake (42) and it was recently demonstrated that distinct DA circuits respectively modulate hedonic reactions and post-ingestive regulation (43). It should be noted that, in our model, basal DA was spared and only KCl-induced release was blunted in HF animals. This is in accordance with the observation that alterations of basal DA in obesogenic rodent models seems to occur in animals displaying high weight gain (16), which could directly result from lower physical activity in these animals, as recently demonstrated (22). Further studies will be needed to assess the nature of the link between the activity of mesolimbic DA transmission and the various components of consummatory behavior in HF animals.

Altogether, our results call for caution regarding the concept of blunted incentive processes in animal models of obesity. Yet, in human subjects suffering from eating disorders such as obesity, it is believed that it is the loss of control over the consumption of caloric food despite the negative consequences, that could account for overeating – at least in a subset of individuals (44). Yet, this notion of an alteration of cost/benefit computation is crucial for the understanding of the neurobiological bases of eating disorders and constitutes a cornerstone for the theory of food addiction and the implication of DA transmission in obesity (45).

References

1. Burke MV, Small DM. Effects of the modern food environment on striatal function, cognition and regulation of ingestive behavior. *Curr Opin Behav Sci* 2016;9:97–105.
2. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:741–752.
3. Salamone JD, Correa M, Yang J-H, Rotolo R, Presby R. Dopamine, Effort-Based Choice, and Behavioral Economics: Basic and Translational Research. *Front Behav Neurosci* 2018;12:52.
4. Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15:37–46.
5. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci* 2010;13:635–641.
6. Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, *et al.* Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav Neurosci* 2008;122:1257–1263.
7. Nederkoorn C, Braet C, Van Eijs Y, Tanghe A, Jansen A. Why obese children cannot resist food: the role of impulsivity. *Eat Behav* 2006;7:315–322.
8. Bailey MR, Simpson EH, Balsam PD. Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiol Learn Mem* 2016;133:233–256.
9. Rossi HL, Luu AKS, Kothari SD, *et al.* Effects of diet-induced obesity on motivation and pain behavior in an operant assay. *Neuroscience* 2013;235:87–95.
10. Blaisdell AP, Lau YLM, Telminova E, *et al.* Food quality and motivation: A refined low-fat diet induces obesity and impairs performance on a progressive ratio schedule of instrumental lever pressing in rats. *Physiol Behav* 2014;128:220–225.
11. Harb MR, Almeida OFX. Altered motivation masks appetitive learning potential of obese mice. *Front Behav Neurosci* 2014;8: 377.
12. Tantot F, Parkes SL, Marchand AR, *et al.* The effect of high-fat diet consumption on appetitive instrumental behavior in rats. *Appetite* 2017;108:203–211.
13. Tracy AL, Wee CJM, Hazeltine GE, Carter RA. Characterization of attenuated food motivation in high-fat diet-induced obesity: Critical roles for time on diet and reinforcer familiarity. *Physiol Behav* 2015;141:69–77.
14. Íbias J, Miguéns M, del Rio D, *et al.* Decreased rates of operant food self-administration are associated with reward deficits in high-fat feeding mice. *Eur J Nutr* 2016;55:1615–1622.
15. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69:664–679.
16. Décarie-Spain L, Hryhorczuk C, Fulton S. Dopamine signalling adaptations by prolonged high-fat feeding. *Curr Opin Behav Sci* 2016;9:136–143.
17. Karlsson HK, Tuominen L, Tuulari JJ, *et al.* Obesity Is Associated with Decreased - Opioid But Unaltered Dopamine D2 Receptor Availability in the Brain. *J Neurosci* 2015;35:3959–3965.
18. Tuominen L, Tuulari J, Karlsson H, *et al.* Aberrant mesolimbic dopamine–opiate interaction in obesity. *NeuroImage* 2015;122:80–86.
19. Gaiser EC, Gallezot J-D, Worhunsky PD, *et al.* Elevated Dopamine D2/3 Receptor Availability in Obese Individuals: A PET Imaging Study with [¹¹C](+)-PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:3042–3050.

20. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Castellon JJ, Perkins SF, Cowan RL, Zald DH. Associations between dopamine D2 receptor availability and BMI depend on age. *NeuroImage* 2016;138:176–183.
21. Friend DM, Devarakonda K, O’Neal TJ, *et al.* Basal Ganglia Dysfunction Contributes to Physical Inactivity in Obesity. *Cell Metab* 2017;25:312–321.
22. Kravitz AV, O’Neal TJ, Friend DM. Do Dopaminergic Impairments Underlie Physical Inactivity in People with Obesity? *Front Hum Neurosci* 2016;10:514.
23. la Fleur SE, Vanderschuren LJMJ, Luijendijk MC, Kloeze BM, Tiesjema B, Adan RAH. A reciprocal interaction between food-motivated behavior and diet-induced obesity. *Int J Obes* 2007;31:1286–1294.
24. Narayanaswami V, Thompson AC, Cassis LA, Bardo MT, Dwoskin LP. Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. *Int J Obes* 2013;37:1095–1103.
25. Robinson MJ, Burghardt PR, Patterson CM, *et al.* Individual Differences in Cue-Induced Motivation and Striatal Systems in Rats Susceptible to Diet-Induced Obesity. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2113–2123.
26. Lesser EN, Arroyo-Ramirez A, Mi SJ, Robinson MJF. The impact of a junk-food diet during development on “wanting” and “liking.” *Behav Brain Res* 2017;317:163–178.
27. Johnson AW. Characterizing ingestive behavior through licking microstructure: Underlying neurobiology and its use in the study of obesity in animal models. *Int J Dev Neurosci* 2018;64:38–47.
28. Naneix F, Tantot F, Glangetas C, Kaufling J, Janthakhin Y, Boitard C, De Smedt-Peyrusse V, Pape JR, Vancassel S, Trifilieff P, Georges F, Coutureau E, Ferreira G. Impact of early consumption of High-Fat Diet on the mesolimbic dopaminergic system. *eNeuro* 2017, 1;4(3).
29. Ward RD, Simpson EH, Richards VL, *et al.* Dissociation of Hedonic Reaction to Reward and Incentive Motivation in an Animal Model of the Negative Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1699–1707.
30. D’Aquila PS, Galistu A. Within-session decrement of the emission of licking bursts following reward devaluation in rats licking for sucrose McCutcheon JE (ed.). *PLOS ONE* 2017;12:e0177705.
31. Berridge KC. “Liking” and “wanting” food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009;97:537–550.
32. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009;159:1193–1199.
33. Stice E, Yokum S. Neural vulnerability factors that increase risk for future weight gain. *Psychol Bull* 2016;142:447–471.
34. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, *et al.* Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry* 2013;18:1025–1033.
35. Gallo EF, Meszaros J, Sherman JD, *et al.* Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nat Commun* 2018;9.
36. Johnson AW. Dietary manipulations influence sucrose acceptance in diet induced obese mice. *Appetite* 2012;58:215–221.
37. Shin AC, Townsend RL, Patterson LM, Berthoud H-R. “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition. *AJP Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R1267–R1280.

38. Glendinning JI, Gresack J, Spector AC. A high-throughput screening procedure for identifying mice with aberrant taste and oromotor function. *Chem Senses* 2002;27:461–474.
39. de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin Resistance in Vagal Afferent Neurons Inhibits Cholecystokinin Signaling and Satiety in Diet Induced Obese Rats Gaetani S (ed.). *PLoS ONE* 2012;7:e32967.
40. Boitard C, Etchamendy N, Sauviant J, Aubert A, Tronel S, Marighetto A, Layé S, Ferreira G. Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus* 2012;22(11):2095-100.
41. Carlin J, Hill-Smith TE, Lucki I, Reyes TM. Reversal of dopamine system dysfunction in response to high-fat diet. *Obesity* 2013;21(12):2513-21.
42. Ferreira JG, Tellez LA, Ren X, Yeckel CW, de Araujo IE. Regulation of fat intake in the absence of flavor signaling. *J Physiol* 2012;590:953-972.
43. Tellez LA, Han W, Zhang X, et al. Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. *Nat Neurosci* 2016;19:465–470.
44. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. The Addictive Dimensionality of Obesity. *Biol Psychiatry* 2013;73:811–818.
45. Carter A, Hendrikse J, Lee N, et al. The Neurobiology of “Food Addiction” and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annu Rev Nutr* 2016;36:105–128.

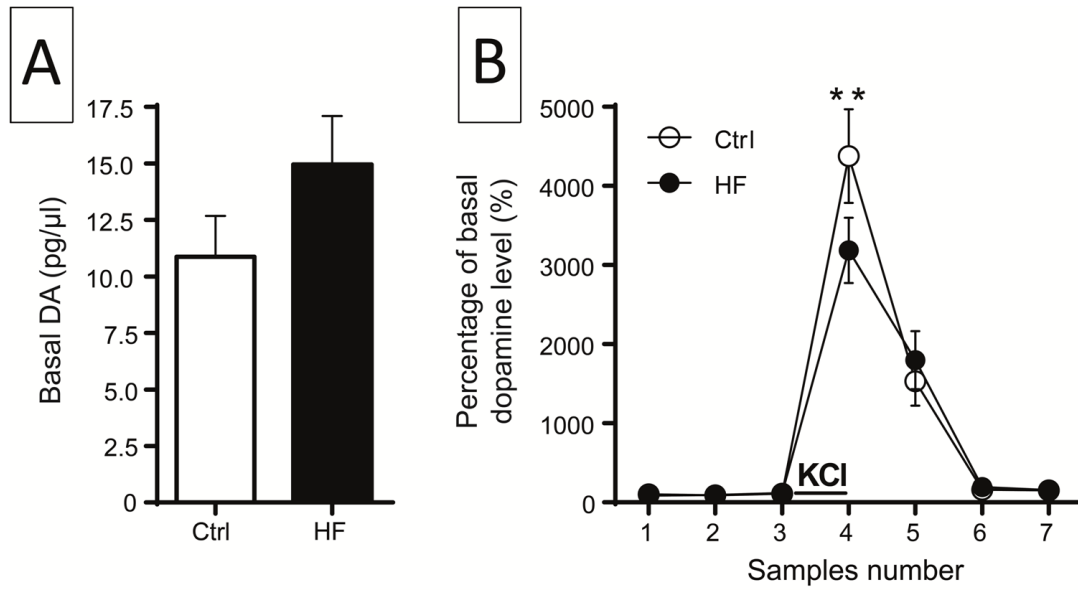


Fig. 1: HFD consumption induced dopaminergic alterations.

Measure of basal DA release (**A**) and KCl-stimulated DA release (**B**) by microdialysis and HPLC coupled to electrochemical detection (Ctrl: n=13 and HF: n=18). Data are means $\pm$ sem. **Significantly different from Ctrl (ANOVA, $p < 0.05$). Ctrl: control group; HF: high-fat diet group.

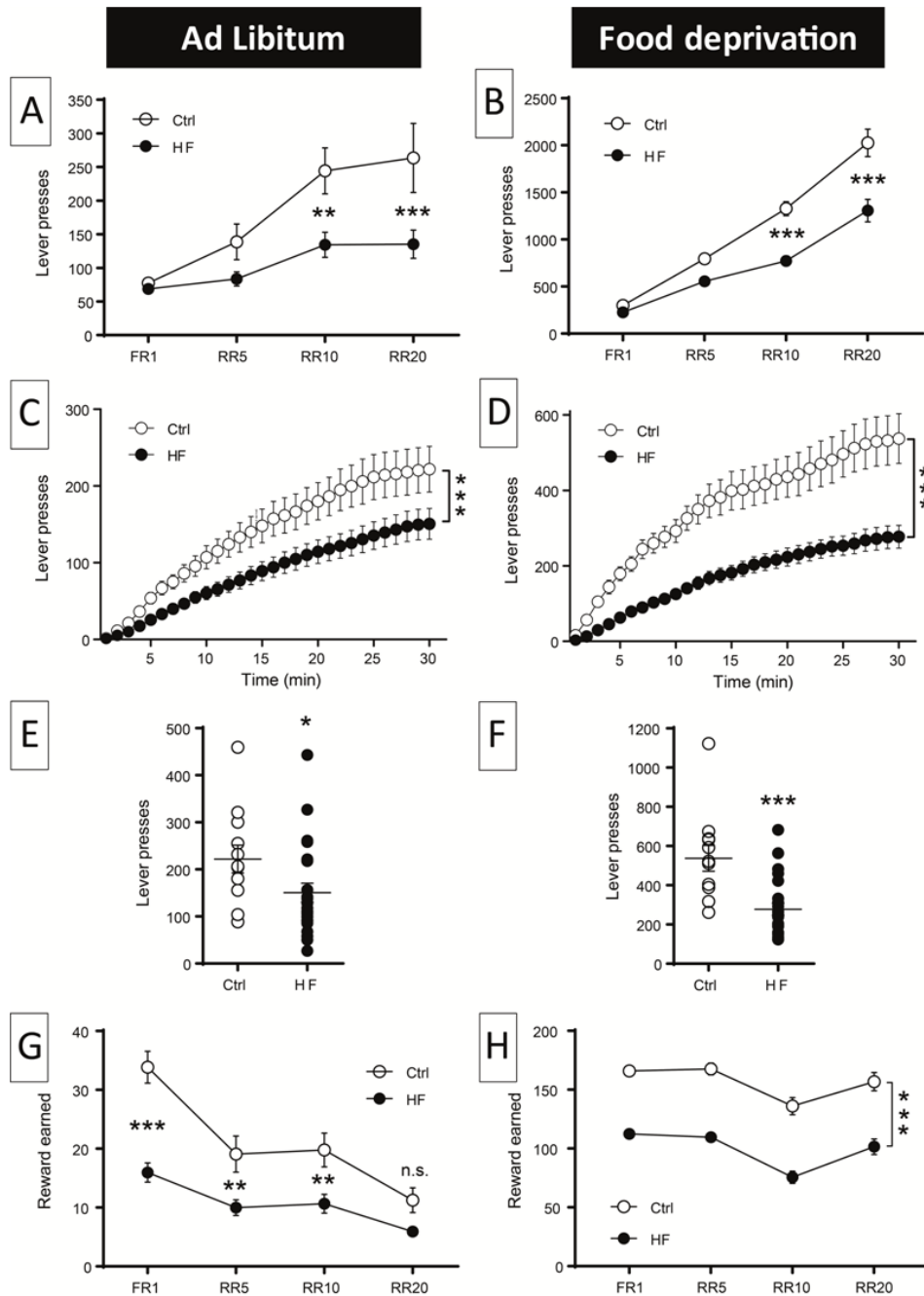


Fig.2: HFD consumption induced a decrease in lever pressing in random ratio (RR) and progressive ratio (PR) schedules.

Operant conditioning in *ad libitum* (A, C, E and G) or food deprived conditions (15% of initial weight; B, D, F, H). Lever presses during fixed ratio (FR1) and RR tasks (Ctrl: n=13 and HF: n=24 ; A, Ctrl: n=21 and HF: n=21 ; B). PRx2 task: Levels are presented for cumulative lever presses during a progressive ratio times 2 task (PRx2) (Ctrl: n=13 and HF: n=24 ; C and D), and for total lever presses during the 1h-session (Ctrl: n=13 and HF: n=24 ; E and F). Number of reward earned during fixed ratio (FR1) and RR schedules (Ctrl: n=13 and HF: n=24 ; G, Ctrl: n=21 and HF: n=21 ; H). Data are means $\pm$ sem. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001 significant differences between dietary groups (ANOVA). Ctrl: control group; HF: high-fat diet group.

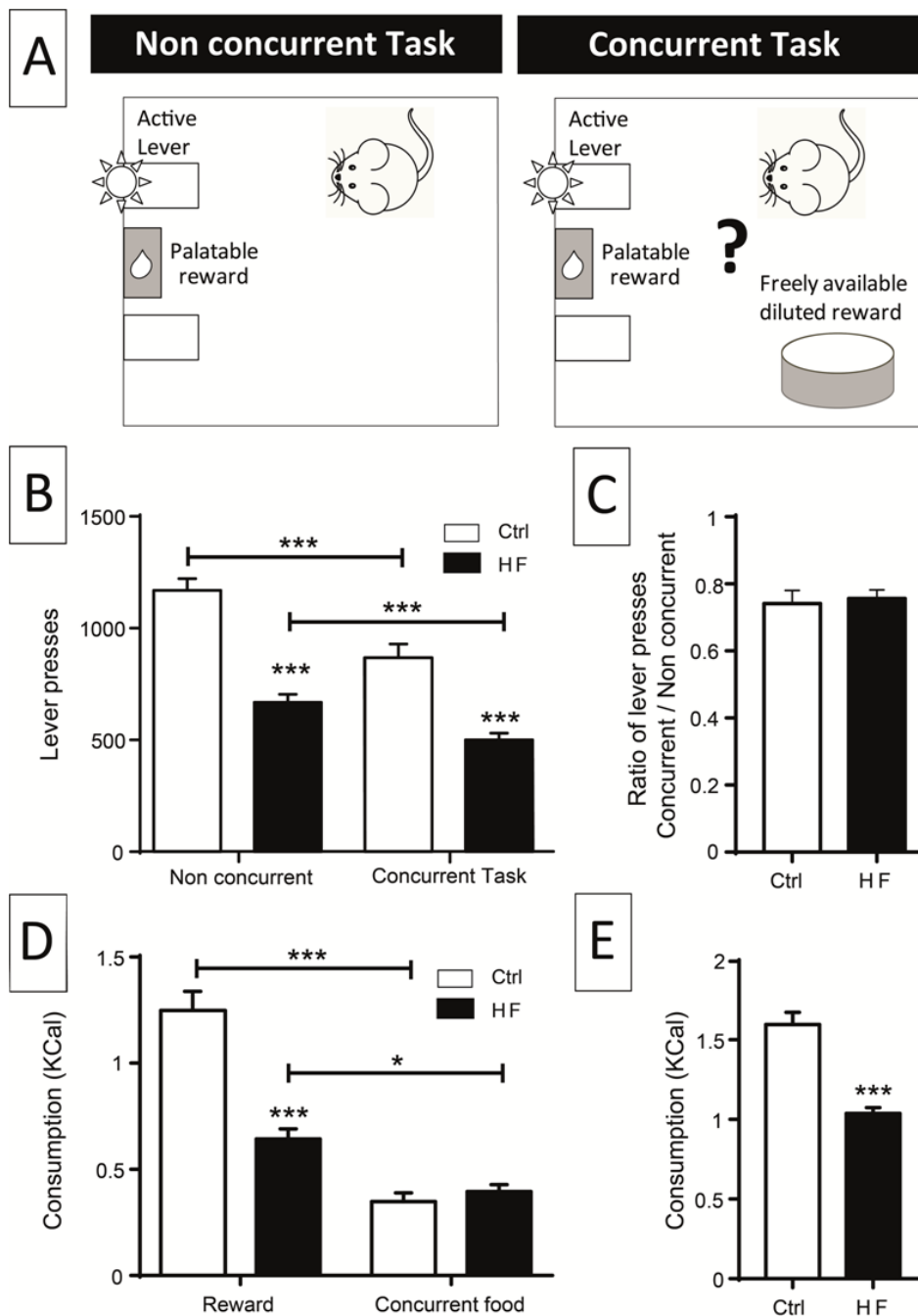


Fig.3: HFD consumption induced a decrease in lever pressing and in food consumption in a concurrent lever pressing/free feeding task.

Schematic representation of the concurrent lever pressing/free-feeding task (**A**). Results are presented for total lever presses in RR5 non-concurrent task (1 session) performed before the concurrent task, and in one session of the RR5 concurrent task (**B**). Results for concurrent/non-concurrent ratio of lever pressing (**C**), caloric intake for both rewards earned by lever pressing and freely available food (**D**) and total caloric intake (**E**) (Ctrl: n=21 and HF: n=21). Data are means $\pm$ sem. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ significantly different from controls, or

between task conditions in a same dietary group (ANOVA). Ctrl: control group; HF: high-fat diet group.

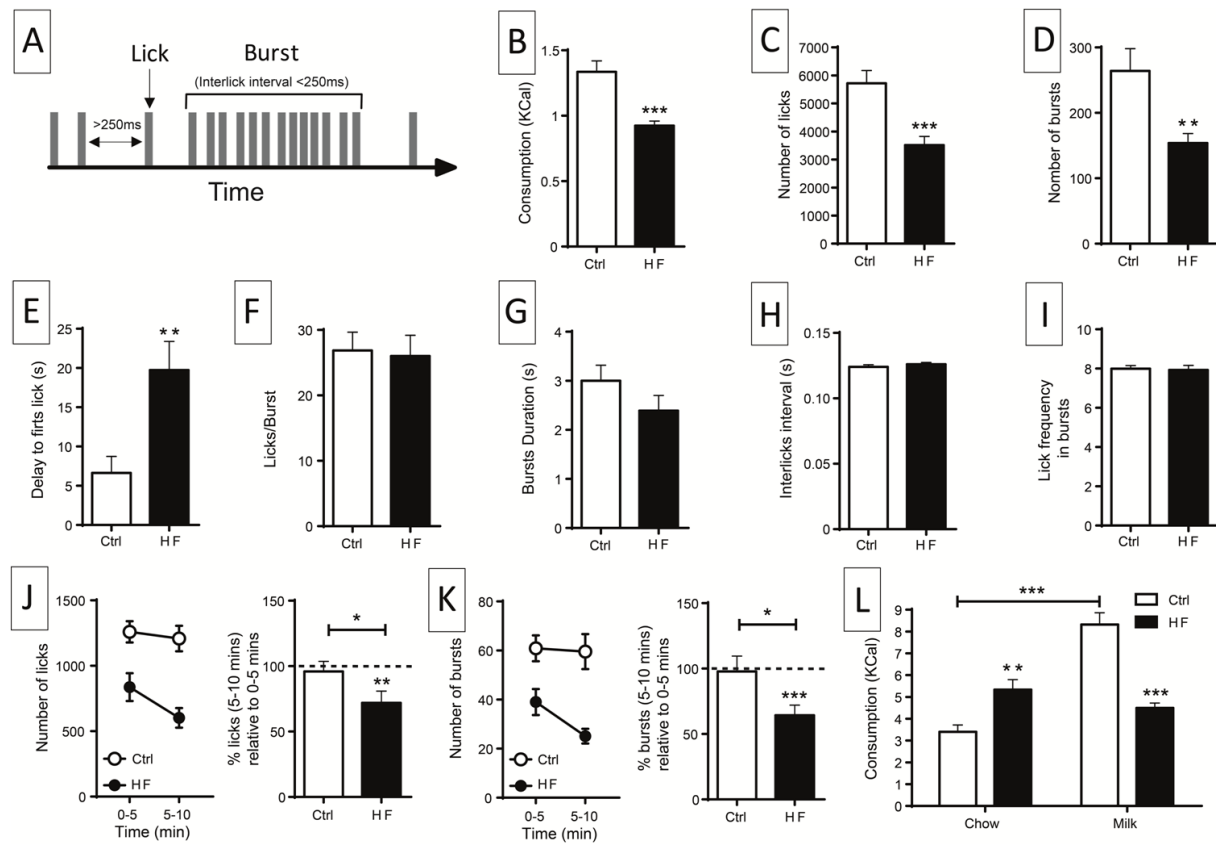


Fig.4: HFD consumption induced alterations in licking microstructures revealing altered post-ingestive negative feedback without change in hedonic response.

Schematic representation of the mice licking microstructures (A). Measures of parameters linked to postingestive negative feedback (consumption, number of licks and number of bursts ; B-D) and palatability of the ingested tastant (delay to first lick, licks/burst, bursts duration, inter-licks interval and lick frequency in bursts ; E-I) (Ctrl: n=21 and HF: n=21). Representation of the number of licks and number of bursts during the first 10 minutes of the task (5-minute bins) (left graphs) and expressed as a percentage relative to the first 5 minutes (right graphs) (J-K). Caloric intake from regular chow (Ctrl diet for control mice and HF diet for HF mice) vs. palatable reward during the 12-hour dark period (Ctrl: n=6 and HF: n=14) (L). Data are means $\pm$ sem. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ significantly different from controls, or between task conditions in a same dietary group (ANOVA). Ctrl: control group; HF: high-fat diet group.

2. Annexe 2: The atypical antipsychotic aripiprazole acts as an antagonist on dopamine-dependent components of reward processing

Schizophrenia Bulletin. For Peer Review Only

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Schizophrenia Bulletin

Draft Manuscript for Review. Please review online at <http://mc.manuscriptcentral.com/oup/szbltn>

The atypical antipsychotic aripiprazole acts as an antagonist on dopamine-dependent components of reward processing

Journal:	<i>Schizophrenia Bulletin</i>
Manuscript ID:	SZBLTN-ART-18-0593
Manuscript Type:	Regular Article
Date Submitted by the Author:	16-Oct-2018
Complete List of Authors:	Ducrocq, Fabien; Nutrition and Integrative Neurobiology, INRA UMR 1286 Oummadi, Asma; Nutrition and Integrative Neurobiology, INRA UMR 1286 Walle, Roman; Nutrition and Integrative Neurobiology, INRA UMR 1286 Contini, Andrea; Université de Bordeaux, Laboratory of Nutrition and Integrative Neurobiology; Trifilieff, Pierre
Keywords:	Aripiprazole, Motivation, Hedonic response, D2 receptor, antipsychotic, schizophrenia

SCHOLARONE™
Manuscripts

<http://www.schizophreniabulletin.oupjournals.org>

The atypical antipsychotic aripiprazole acts as an antagonist on dopamine-dependent components of reward processing

Fabien Ducrocq^{1,2,3,*}, Asma Oummedi^{1,2,*}, Roman Walle^{1,2}, Andrea Contini^{1,2,#}, Pierre Trifilieff^{1,2,3,#}

¹Nutrition and Integrative Neurobiology, INRA UMR 1286, Bordeaux, France.

²Universite de Bordeaux, France

³**Correspondence:** Fabien.ducrocq@inra.fr or pierre.trifilieff@inra.fr

* These authors contributed equally

These authors share senior authorship

Keywords: Aripiprazole, motivation, hedonic response, D₂-receptor, antipsychotic, schizophrenia

Running title: Aripiprazole blocks reward-processing in mice

INRA, UMR 1286, Laboratory of Nutrition and Integrative Neurobiology, Universite de Bordeaux, Batiment UFR Pharmacie - 2eme Tranche - 2eme Etage – CC34, 146 rue Leo Saignat, 33076 BORDEAUX Cedex - France.

Phone: +33(0)5 57 57 12 48

Fax: +33 (0)5 57 57 12 27

Word count: Abstract: 248; Text Body :3999

Abstract

Exacerbation of negative symptoms represents the first cause for therapy discontinuation and relapse among patients under antipsychotic treatment and is believed to originate from the antagonistic action of antipsychotics onto dopamine transmission. During the last decade, the development of a new class of antipsychotics - the so-called dopamine stabilizers - has noticeably improved the clinical outcome of antipsychotic treatments. Aripiprazole has become the leading compound of this class of drugs because of its efficacy in stabilizing both positive and negative symptoms of Schizophrenia and its ability to alleviate depressive symptoms in combination with tricyclic antidepressant in major depressive disorder. These beneficial effects of Aripiprazole on reward-related psychiatric symptoms have been proposed to originate from its partial agonist activity at the dopamine D2 receptor, as shown with *in vitro* approaches. However, the pharmacological profile of Aripiprazole *in vivo*, on dopamine-dependent, reward-related behavioral dimensions remains to be established.

In this study, by employing several behavioral paradigms, we showed in mice, that Aripiprazole, given acutely leads to deficits in incentive processes and locomotion, and alteration of hunger/post-ingestive inhibitory feedback mechanisms, but spared hedonic reactivity. Furthermore, we showed that Aripiprazole was ineffective in alleviating behavioral deficits under low dopaminergic tone induced by the monoaminergic depleting agent tetrabenazine.

Our data support the idea that Aripiprazole acts as an antagonist of dopamine transmission in normal conditions, but go against its partial agonist properties under low dopaminergic tone. These results call into question the mechanisms by which Aripiprazole exerts beneficial effects on reward-related psychiatric symptoms.

Acknowledgements

This study was supported by INRA and Bordeaux University. PT was funded by IDEX Bordeaux “chaire d’installation” (ANR-10-IDEX-03-02), ANR “SynLip” (ANR-16-CE16-0022), NARSAD Young Investigator Grant from the Brain and Behavior Foundation and Région Aquitaine. FD and RW received PhD fellowships from the French Ministry of Research. AC was funded from the People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union’s Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under REA grant agreement n. PCOFUND-GA-2013-609102, through the PRESTIGE programme coordinated by Campus France.

Introduction

Atypical antipsychotics represent the first line treatment for schizophrenia and schizoaffective disorders and are increasingly prescribed for the treatment of major depressive disorders (MDD) and bipolar mania¹. These drugs – though not free from adverse side effects - are usually associated with milder extrapyramidal symptoms and metabolic dysfunctions compared to first generation antipsychotics, and are therefore more tolerable in the long-term^{1,2}. However, despite their efficacy in treating positive symptoms and psychotic episodes, atypical antipsychotics often display limited efficacy in alleviating primary negative symptoms, which represent the first cause of relapse and therapy discontinuation among psychiatric patients³.

In 2002, the FDA approved the second generation antipsychotic Aripiprazole (ARI) (Abilify®) for the acute treatment and maintenance therapy of schizophrenia and psychotic disorders⁴, and later on as adjunctive therapy for major depression and bipolar mania⁵. In clinical trials, ARI was found to improve positive and negative symptom scores (PANSS) in patients with psychotic exacerbation or stable schizophrenia⁶⁻¹⁰, and was shown to increase

the self-perceived pleasure in patients with type I bipolar mania or schizoaffective disorder^{11,12}. Moreover, ARI was associated to increased response and remission rate, and to improved functional outcome in MDD patients under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment^{13–16}. These findings are in accordance with the increasing use of ARI in the clinic for the treatment of negative symptoms for a variety of psychiatric disorders. However, the mechanisms by which ARI exerts such an effect are largely unclear.

A main target of ARI is the dopamine D₂ receptor, which has been consistently described to be altered in several psychiatric disorders such as schizophrenia, and whose activity is central for the modulation of reward-related processes^{17–22}. However, in contrary to typical antipsychotics that are antagonists of the D₂ receptor, studies in heterologous systems reveal that ARI presents a unique pharmacological profile, showing a partial agonist activity at the receptor, which is believed to differentially regulate dopaminergic transmission in the cortex and striatum and could therefore contribute to its efficacy in alleviating both positive and negative symptoms. However, although the efficacy of ARI on positive-like behaviors has been evaluated in animal models of schizophrenia^{23–26} and bipolar mania²⁷, its effect on negative-like symptoms and reward-related processes remain unclear^{28–33}.

In this study we aimed at characterizing, in mice, the pharmacological profile of ARI on various components of reward processing, namely the willingness to exert effort for a reward and hedonic reactivity. We found that ARI blunts behavioral dimensions that highly depend on dopamine transmission in a dose-dependent manner, but spared the dopamine-independent ones. Finally, we show that ARI failed to reverse tetrabenazine (TBZ)-induced behavioral deficits, which goes against the hypothesis that ARI acts as a partial agonist under low dopamine states.

Methods

All animal care and the experimental procedures described in this study were conducted in accordance with the INRA Quality Reference System and to relevant French (Directive 87/148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and the European (Directive 86/609/EEC) legislation. They followed ethical protocols approved by the Region Aquitaine Veterinary Services (Direction Départementale de la Protection des Animaux, approval ID: B33-063-920) and by the ethics committee of animal experimentation of Bordeaux. Every effort was made to minimize suffering and the number of animals used.

Animals

Adult male C57BL/6J mice (Robert Janvier, Le Genest St-Isle, France) were housed in standard polypropylene cages under a 12:12h light-dark cycle at constant room temperature (21-22°C) and relative humidity (60%). For all the experiments animals were food restricted and maintained at 85-90% of their initial body weight.

The ARI groups consisted in animals that received the various doses of ARI (0, 0.1 and 0.5 mg/kg) in a within-subject manner. Ctrl groups only received vehicle throughout the experiments. Operant conditioning experiments included n=11 ARI and n=10 Ctrl, licking microstructure experiments were n=16 ARI and n=16 Ctrl and locomotor activity was measured in n=16 ARI and n=16 Ctrl. For experiments with TBZ, groups were split in 2. For operant conditioning experiments: n=6 TBZ+ARI, n=5 vehicle+ARI, n=5 vehicle+TBZ, n=5 vehicle alone; for both licking microstructure analyses and locomotor responses, n=8 for each condition.

Operant conditioning

Behavioral Apparatus

Operant cages (Imetronic, Pessac, France) were described in Ducrocq et al³⁴. The reward consisted in a 10% solution of sweetened condensed milk (Nestlé, France) dissolved in water (v/v, 3.25 Kcal/g). Responding on the left lever (active lever) was followed by a brief tone (65 db, 3000 Hz, 200 ms), illumination of a cue light located at 8,5 cm above the lever, activation of the syringe pump, and the delivery of a 15µL drop of reward. Responding on the right lever (inactive lever) was without consequence.

Fixed ratio (FR) and random ratio (RR) schedules

Before the operant training, animals were habituated to the operant chambers in two 30-min sessions, during which the reward was delivered at 1-min intervals. Then, mice were trained to lever-press for the reward under a FR1 schedule (each lever-press is reinforced). After acquisition of stable lever-presses, mice were shifted to a RR5 schedule under which lever-presses were reinforced with a probability of 0.1. The RR was then increased to RR10 ($p=0.1$) and RR20 ($p=0.05$).

Progressive-ratio times 2 (PRx2) schedule

In the PRx2 schedule, the number of lever-presses required to obtain the reward is doubled respective to the previous reward earned. Sessions were terminated after 3 min without lever-press (cut-off).

The 3 doses of ARI (0, 0.1, 0.5mg/kg) were tested in 3 PRx2 sessions with two RR20 sessions intercalated in between. The Ctrl group received saline injection during the 3 sessions.

Concurrent lever-pressing/free feeding task

This task was adapted from the effort-related choice procedure developed by Salamone et al.³⁵. Briefly, mice were allowed to choose between lever-pressing for the reward under a RR20 schedule or consume standard laboratory chow freely-accessible in the operant box. Regular RR20 were intercalated between each concurrent session. The 3 doses of ARI (0, 0.1, 0.5mg/kg) were administered 10 min before test.

Analysis of Licking Microstructures

Licking microstructures were used to evaluate hedonic reactivity and post-ingestive mechanisms in response to different concentrations of a sucrose solution. Custom-made lick-o-meter apparatus was already described elsewhere³⁴. Before testing, mice habituated to the lick-o-meter apparatus for 2 daily 30-minute sessions during which water was freely accessible in the bottle. For the test session, water was replaced with the sucrose solution at the concentration of 0, 2.5, 10, and 30%. Each sucrose concentration was counterbalanced across mice under a Latin Square design.

Spontaneous locomotor activity

Spontaneous locomotor activity was monitored for 1h in standard plexiglas test cages (10x20x13 cm) under luminosity condition of 30 Lux. A computer connected to a video-tracking system (Smart V3.0, Panlab, Barcelona, Spain) allowed the measurement of the total distance traveled (cm) and the distance traveled in 10-min intervals.

Mouse model of dopamine depletion and co-treatment with ARI

In this set of experiments, we evaluated the ability of ARI to reverse the behavioral deficits induced by the catecholamine-depleting agent tetrabenazine (TBZ), which at low doses exerts its greatest effect on dopaminergic vesicular pool³⁶. ARI (0.1mg/kg) and TBZ (3mg/kg), or their respective vehicles, were injected intraperitoneally 10 and 90-min before the beginning of the experiments, respectively.

Drugs

ARI (7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; Merck[®], Darmstadt, Germany) was dissolved in a mixture of saline (NaCl 0.9%) and cremiphore (2% of cremiphore in saline). TBZ (9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-benzo[a]quinolizin-2-one; Merck[®], Darmstadt, Germany) was dissolved in a vehicle solution of 20% DMSO in saline. HCl 0.1M was added to the solution to a final pH of 3.8-3.9.

Statistical analysis

All the statistical analyses were performed using GraphPad Prism 7. Data are expressed as means±SEM. Normal distribution (D'Agostino-Pearson and Shapiro-Wilk test) and homoscedasticity (Levine's test) of data were always evaluated. Kruskal-Wallis One-way repeated measure ANOVA followed by Dunn's multiple comparison was used to evaluate the effect of ARI in the PRx2 task and high-effort/free-feeding choice procedure. The log-rank Mantel-Cox test was used for survival curves (percent of mice keeping on lever-pressing at a given time point) in the PRx2 task. Two-way mixed ANOVA was used to evaluate the effect of treatment, as between subject factor, and sucrose or time, as within subject factor, in the

analysis of spontaneous locomotor activity and licking microstructures. Bonferroni's multiple comparison test was used when Two-way ANOVA revealed a significant interaction effect. Unpaired Student's t test was used to compare means of two different groups. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Effect of ARI in a Progressive-ratio times 2 (PRx2) schedule

Animals displayed a comparable increase in lever-pressing with increasing ratio requirements from FR1 to RR20 (Two-way RM ANOVA: $F_{\text{Ratio Requirement}(3,57)} = 421.5$, $p < 0.0001$; $F_{\text{Group}(1,19)} = 0.00$, $p > 0.05$; Data not shown).

As revealed by Kurskal-Wallis followed by Dunn's post-hoc test, both doses of 0.1 and 0.5mg/kg of ARI significantly reduced the total number of lever-presses ($H_{(3,33)} = 12.63$, $p < 0.01$; ARI 0 vs ARI 0.1: $p < 0.01$; ARI 0 vs ARI 0.5 $p < 0.01$; **Fig.1A**), session duration ($H_{(3,33)} = 14.43$, $p < 0.001$; ARI 0 vs ARI 0.1: $p < 0.05$; ARI 0 vs ARI 0.5: $p < 0.001$; **Fig.1B**) and percent survival (ARI 0 vs. ARI 0.1: $\chi^2 = 11.16$, $p < 0.001$; ARI 0 vs. ARI 0.5: $\chi^2 = 14.68$, $p < 0.001$; **Fig.1C**).

Effect of ARI in the concurrent lever-pressing/free-feeding task

In this task, the operant response of the animal was measured in a RR20 schedule in the presence of a freely accessible - though less preferred - food (standard home-cage chow). Only the dose of 0.5mg/kg of ARI- but not 0.1- significantly decreased the number of lever-presses performed by the animals during the session ($H_{(3,33)} = 9.01$, $p < 0.05$; ARI 0 vs ARI 0.5: $p < 0.01$; **Fig.1D**). These data indicate that ARI blunts operant responding in motivational tasks.

Effect of ARI on the licking microstructures for sucrose solutions (exp3)

In order to identify the nature of the deficit behind the decreased operant responding induced by ARI, we next evaluated the effect of ARI on consummatory behavior and hedonic reactivity in response to a palatable solution. To do so, we analyzed the licking microstructures during the consumption of a sucrose solution at different concentrations. This method allows assessing both hunger/postingestive negative feedback mechanisms as well as the palatability of the ingested tastant^{37–39}.

Two-way mixed ANOVA, with sucrose as within subject factor, revealed an effect of sucrose concentration on most of the parameters considered, including the number of licks ($F_{\text{Sucrose}(3,72)}=22$, $p<0.0001$; **Fig.2A**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=5.6$, $p<0.01$; **Fig.2B**), number of bursts, with burst defined as a series of frequent and consecutive licks with inter-lick intervals (ILI) lower than 250 ms ($F_{\text{Sucrose}(3,72)}=15.5$, $p<0.0001$; **Fig.2C**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=2.7$, $p<0.05$; **Fig.2D**), number of licks per burst ($F_{\text{Sucrose}(3,72)}=21.0$, $p<0.0001$; **Fig.2E**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=9.4$, $p<0.0001$; **Fig.2F**) and burst duration ($F_{\text{Sucrose}(3,72)}=21.8$, $p<0.0001$; **Fig.2G**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=8.6$, $p<0.0001$; **Fig.2H**). However ILI and frequency of licks in bursts were stable over the various sucrose concentrations ($F_{\text{Sucrose}(3,72)}=2.3$, $p>0.05$, **Fig.2I**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=0.5$, $p>0.05$, **Fig.2J**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=3.8$, $p>0.05$; **Fig.2K**; $F_{\text{Sucrose}(3,72)}=1.0$, $p>0.05$, **Fig.2L**).

None of the above parameters were altered by the administration of ARI at 0.1mg/kg (all p 's >0.05 ; **Fig.2A, C, E, G, I, K**). However, Two-Way ANOVA, with treatment as between subject factor, revealed an effect of treatment with 0.5mg/kg of ARI on the number of licks ($F_{\text{Treatment}(1,24)}=9.4$, $p<0.01$; interaction : $F_{\text{Treatment}*\text{Sucrose}(1,24)}=3.1$, $p<0.05$. ARI 0 vs ARI 0.5 for 2.5% sucrose: $p<0.05$; 10% sucrose: $p<0.01$; 20% sucrose: $p<0.05$; **Fig.2B**) and number of bursts ($F_{\text{Treatment}(1,24)}=10.0$, $p<0.01$; interaction : $F_{\text{Treatment}*\text{Sucrose}(1,24)}=2.6$, $p=0.0546$; **Fig.2D**). By contrast, other parameters, including the number of licks per burst, inter-lick intervals, burst duration and the frequency of lick in bursts were not affected by ARI (all p 's >0.05 ;

Fig.2F, H, J, L). These data suggest that, while at low dose ARI had no effect on postingestive inhibitory feedback mechanisms and hedonic reactivity, at higher dose, it increased hunger/gastrointestinal inhibition, sparing hedonic reactivity to the ingested tastant³⁷.

Effect of ARI on spontaneous locomotor activity (exp4)

ARI at both 0.1 ($t_{(29)}=3.28$, $p<0.01$; **Fig.3A**) and 0.5mg/kg ($t_{(14)}=3.32$, $p<0.01$; **Fig.3C**) decreased basal locomotor activity as reflected by the reduction in the amount of total distance travelled. Furthermore, Two way mixed ANOVA revealed that this effect occurred rapidly after ARI injection and persisted throughout the entire 1-hour session (0.1mg/kg: $F_{\text{Time}(5,145)}=47.8$, $p<0.0001$; $F_{\text{Treatment}(1,29)}=10.81$, $p<0.01$; $F_{\text{Time} \times \text{Treatment}}(5,145)=1.46$, $p>0.05$; **Fig.3B**. 0.5mg/kg: $F_{\text{Time}(5,70)}=8.77$, $p<0.0001$; $F_{\text{Treatment}(1,14)}=11.06$, $p<0.01$; $F_{\text{Time} \times \text{Treatment}(5,70)}=0.17$, $p>0.05$; **Fig.3D**).

Effect of ARI on operant responding, licking microstructures and spontaneous locomotor activity under TBZ-induced monoamine depletion (exp5)

Altogether, our data suggest that ARI at low doses (0.1mg/kg) selectively antagonizes dopamine-dependent components of behavior such as incentive processes and spontaneous locomotor activity, sparing dopamine-independent ones such as hedonic reactivity. In order to test the hypothesis that ARI could act as partial agonist in condition of low dopamine levels, we assessed whether ARI, given at the dose of 0.1mg/kg, was able to alleviate the behavioral deficits induced by the vesicular monoamine transporter inhibitor TBZ, which is known to act preferentially on dopaminergic storage pool⁴⁰. As shown in Fig 4, TBZ, at the dose of 3 mg/kg, induced a decrease in both operant responding in the PRx2 task ($t_{(8)}=3.42$, $p<0.01$;

Fig.4A) and spontaneous locomotor activity ($t_{(13)}=1.95$, $p<0.05$; **Fig.4B**). By contrast, when analyzing the licking microstructures, TBZ did not affect any of the parameters measured, including the number of licks ($t_{(12)}=1.221$, $p>0.05$; **Fig.4C**), number of bursts ($t_{(12)}=1.01$, $p>0.05$; **Fig.4D**), number of licks per burst ($t_{(12)}=0.154$, $p>0.05$; **Fig.4E**), burst duration ($t_{(12)}=0.1951$, $p>0.05$; **Fig.4F**), inter-licks intervals ($t_{(12)}=0.6496$, $p>0.05$; **Fig.4G**), and lick frequency ($t_{(12)}=0.23$, $p>0.05$; **Fig.4H**). These results support the idea that TBZ at the dose used mainly affects dopamine transmission.

However, surprisingly, ARI at 0.1mg/kg tended to worsen the decrease in operant responding ($t_{(9)}=1.99$, $p=0.0774$; **Fig.5A**) and significantly aggravated the hypolocomotor effect ($t_{(14)}=2.20$, $p<0.05$; **Fig.5B**) induced by TBZ administration. Altogether, these data challenge the hypothesis that ARI could act as a partial dopamine agonist under low dopamine tone *in vivo*.

Discussion

Amotivation and anhedonia represent two main primary symptoms of many psychiatric conditions, including MDD, bipolar disorders and schizophrenia. While most antipsychotics are inefficient for treating negative symptoms, ARI is being increasingly used as a monotherapy or adjunctive therapy for its antidepressant effects^{13,41}. Based mostly on data from heterologous systems, this beneficial effect on reward-related dimensions has been proposed to result from the property of ARI to act as a partial agonist on dopamine transmission^{42,43}. In this study, we showed that, in mice, ARI blunts responding for a food reward in two effort-based operant tasks, decreases spontaneous locomotion, lowers reward consumption, but spares hedonic reactivity. These data suggest that, in basal conditions, ARI displays antagonistic properties on dopamine-dependent components of reward processing. Moreover, we show that ARI worsened the “anti-rewarding” effect of the monoamine

transporter inhibitor TBZ at a dose that preferentially blocks dopamine vesicular storage⁴⁴. This challenges the idea that, *in vivo*, under low dopamine tone, ARI exerts its beneficial effects on reward through partial agonist properties on dopamine transmission.

In heterologous systems, ARI has been shown to display a partial agonist activity at the dopamine D2 receptor, acting as an agonist in conditions of low receptor occupancy, but as an antagonist under high occupancy^{42,45,46}. This latter property could likely explain why, in basal conditions, ARI decreased responding in effort-based tasks. Indeed, systemic administration of D2 receptor antagonists has been largely described to shift rodent's choice away from effortful behaviors (for review^{35,47-51}). Considering the central role of dopamine D2 receptor-dependent transmission in the core of the nucleus accumbens for the modulation of effort-related behaviors^{18,47,52} it is tempting to propose that the effect of ARI in operant responding could be mediated by antagonism at the D2 receptor within the ventral striatum. This is in accordance with the proposed role of ARI to preferentially activate presynaptic D2 auto-receptors in condition of tonic dopamine release, whereas it would mainly antagonize postsynaptic D2 receptors in condition of phasic dopamine release^{53,54,55}.

Similarly to what has been previously described using similar doses^{26,27,56,57,58-61}, we found a decrease in spontaneous locomotor response under ARI administration. Considering the main implication of mesolimbic dopamine transmission⁶²⁻⁶⁴, and particularly postsynaptic D2 receptor activity⁶⁵, in regulating spontaneous and amphetamine-stimulated locomotion⁵⁸⁻⁶¹, we can reasonably argue that the effect of ARI on locomotion was at least in part mediated by its effects on D2 receptors of the nucleus accumbens.

These effects of ARI on spontaneous activity and effort-related responding is in accordance with studies performed in healthy subjects showing that the acute administration of ARI induces a feeling of unpleasant stimulation and sedation⁶⁶, together with amotivation,

alogia and emotional blunting⁴ and supports an antagonistic activity of ARI at the D2 receptor under physiological dopamine transmission.

Our results regarding the effect of ARI on licking microstructures also support a main effect on mesolimbic dopamine-dependent components of reward processing. Indeed, the number of licks and number of bursts were the only measures that were significantly blunted under ARI, and only at the highest dose used. These parameters have been shown to depend on the motivational status and are thought to reflect hunger and post-ingestive inhibitory feedback mechanisms related to nutritional value of the food reward³⁷. Interestingly, D2 receptor-expressing neurons of the ventral striatum have been shown to negatively regulate licking bouts to a sweet solution⁶⁷. Thus, even if speculative, it is tempting to propose that it is the antagonistic activity of ARI at the D2 receptor that could lead to decreased number of bursts and licks, by enhancing the activity of D2-expressing neurons of the ventral striatum. However, none of the parameters that are thought to reflect the orosensory evaluation of, or hedonic reaction to, the reward, such as the licks per bursts, the lick frequency in bursts, or burst duration^{38,68,69}, were impacted by ARI. These data are comparable to the results obtained by Robles and Johnson⁷⁰ after infusion of the D2 antagonist eticlopride in the lateral ventricles of mice. The enhancing effect on hunger/postingestive negative feedback could account for the reduced risk of weight gain and hyperlipidemia observed in the clinic with ARI compared to traditional antipsychotics⁷¹.

In order to test, *in vivo*, whether ARI could act as a partial dopamine agonist, we investigated its effect under low dopaminergic tone by using a TBZ-induced monoaminergic depletion model⁷². As expected, TBZ alone blunted both operant responding in the PRx2 task and spontaneous locomotor activity, two behavioral dimensions that strongly depend on dopamine

neurotransmission⁷². By contrast, as revealed by the analysis of the licking microstructures, consummatory and hedonic reactions to sucrose solutions were spared by TBZ injection. This is in accordance with the idea that hedonic processes are less dependent on the dopaminergic system, but rather controlled by other neurotransmitters such as the opioidergic system⁷³. However, ARI failed to rescue the behavioral deficits induced by TBZ, and even worsened the decrease in operant responding as well as the impairment in spontaneous locomotor activity. As described above, these latter components of reward processing are highly dependent on the activity of postsynaptic mesoaccumbens D2 receptor^{18,52}. Thus, our data challenge the view that, under low dopaminergic tone, ARI acts as an agonist at the D2 receptor. However, it is possible that, because of the drastic depletion of the dopamine vesicular pool with TBZ, agonist activity of ARI at the D2 receptor cannot override blunting of D1 receptor-dependent transmission. Accordingly, Salamone et al.⁷⁴ showed that TBZ-induced motivational deficits can be rescued by a blocker of the dopamine transporter DAT. However, administration of antagonists of adenosine A2A receptor, which is known to potentiate dopamine D2 receptor-dependent transmission, is able to alleviate the effect of TBZ^{72,75,76}, suggesting that activity at the D1 receptor is not mandatory for reversing the effect of decreased dopamine tone.

The data of the current study, showing that, overall, ARI displays antagonistic activity on dopamine-dependent components of reward processing, even under low dopaminergic tone, are in contradiction with the beneficial effect on negative symptoms in patients suffering from psychiatric disorders. An obvious limitation of our model is that, herein, effects of ARI were evaluated acutely, whereas antipsychotic treatments are typically administered chronically. Nonetheless, in clinical studies, ARI has been shown to exert beneficial effects within a relatively short time-period^{8,9,43}. Another caveat is that the effect of ARI was assessed in “normal” animals. Accordingly, ARI was shown to improve the motivational

deficits induced by chronic stress⁷⁷ and amphetamine withdrawal⁷⁸ in operant tasks. In the same studies, however, ARI failed to rescue the motivational deficits in the shock escape test, and, given at higher dose, impaired motivation in both vehicle and amphetamine-treated rats⁷⁸. Nonetheless, the fact that ARI was not able to reverse TBZ-induced behavioral deficits calls for caution regarding the interpretation that, in the clinic, ARI exerts antidepressant effects through its partial agonist properties onto dopamine transmission. Further studies will be needed, in both physiological and pathological preclinical models, to unravel the mechanisms by which ARI is able to improve negative-like symptoms.

References

1. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64(1):393-406.
2. Meltzer H, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. In: *Progress in Brain Research*. Vol 172. Elsevier; 2008:177-197. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308009096>. Accessed March 21, 2018.
3. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs.* 2017;77(13):1423-1459. doi:10.1007/s40265-017-0789-y
4. Park M-H, Han C, Pae C-U, et al. Aripiprazole treatment for patients with schizophrenia: from acute treatment to maintenance treatment. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(11):1541-1552. doi:10.1586/ern.11.151
5. Sahraian A, Ehsaei Z, Mowla A. Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84:267-271. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.03.014
6. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):681-690. doi:10.1001/archpsyc.60.7.681
7. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):325-337. doi:10.1017/S1461145703003651
8. Petrie JL, Saha AR, McEvoy JP. P.2.114 Aripiprazole, a new typical antipsychotic: Phase 2 clinical trial result. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7:S227. doi:10.1016/S0924-977X(97)88746-9

9. Kane J, Ingenito G, Ali M. Efficacy of aripiprazole in psychotic disorders: Comparison with haloperidol and placebo. *Schizophr Res.* 2000;41(1):39. doi:10.1016/S0920-9964(00)90383-9
10. McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH, McQuade RD, Marcus RN. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007;41(11):895-905. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.05.002
11. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(3):109-113. doi:10.1055/s-0031-1271688
12. Mazza M, Squillaciotti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 2009;165(1):193-196. doi:10.1016/j.psychres.2008.05.003
13. Weiller E, Weiss C, Watling CP, et al. Functioning outcomes with adjunctive treatments for major depressive disorder: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;14:103-115. doi:10.2147/NDT.S146840
14. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):843-853.
15. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Second Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):156-165. doi:10.1097/JCP.0b013e31816774f9
16. Stewart TD, Hatch A, Largay K, et al. Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: A pooled analysis. *J Affect Disord.* 2014;162:20-25. doi:10.1016/j.jad.2014.03.017
17. Salamone JD, Correa M. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron.* 2012;76(3):470-485. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.021
18. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry.* 2013;18(9):1025-1033. doi:10.1038/mp.2013.57
19. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia: *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(1):7-12. doi:10.1097/YCO.0000000000000122
20. Wong DF, Wagner HN, Tune LE, et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science.* 1986;234(4783):1558-1563. doi:10.1126/science.2878495
21. Kubota M, Nagashima T, Takano H, et al. Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(11):928-935. doi:10.1093/ijnp/pyx063
22. Kestler LP, Walker E, Vega EM. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behav Pharmacol.* 2001;12(5):355.
23. Bruins Slot LA, Kleven MS, Newman-Tancredi A. Effects of novel antipsychotics with mixed D2 antagonist/5-HT1A agonist properties on PCP-induced social interaction deficits in the rat. *Neuropharmacology.* 2005;49(7):996-1006. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.05.013

24. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, et al. MK-801-induced deficits in social recognition in rats: reversal by aripiprazole, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. *Behav Pharmacol*. 2015;26:748-765. doi:10.1097/FBP.0000000000000178
25. Fejgin K, Safonov S, Pålsson E, et al. The atypical antipsychotic, aripiprazole, blocks phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(2):377-385. doi:10.1007/s00213-006-0658-y
26. Rogóż Z, Wąsik A, Lorenc-Koci E. Combined treatment with aripiprazole and antidepressants reversed some MK-801-induced schizophrenia-like symptoms in mice. *Pharmacol Rep PR*. 2018;70(4):623-630. doi:10.1016/j.pharep.2018.02.022
27. Bastos JR, Perico KM, Marciano Vieira ÉL, et al. Inhibition of the dopamine transporter as an animal model of bipolar disorder mania: Locomotor response, neuroimmunological profile and pharmacological modulation. *J Psychiatr Res*. 2018;102:142-149. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.04.004
28. Russo E, Citraro R, Davoli A, Gallelli L, Donato Di Paola E, De Sarro G. Ameliorating effects of aripiprazole on cognitive functions and depressive-like behavior in a genetic rat model of absence epilepsy and mild-depression comorbidity. *Neuropharmacology*. 2013;64:371-379. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.06.039
29. Nowakowska E, Kus K, Ratajczak P, Cichocki M, Woźniak A. The influence of aripiprazole, olanzapine and enriched environment on depressant-like behavior, spatial memory dysfunction and hippocampal level of BDNF in prenatally stressed rats. *Pharmacol Rep*. 2014;66(3):404-411. doi:10.1016/j.pharep.2013.12.008
30. Sawantdesai N, Kale P, Savai J. Evaluation of anxiolytic effects of aripiprazole and hydroxyzine as a combination in mice. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(4):97. doi:10.4103/0976-0105.189429
31. Almeida-Santos AF, Gobira PH, Souza DP, et al. The antipsychotic aripiprazole selectively prevents the stimulant and rewarding effects of morphine in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014;742:139-144. doi:10.1016/j.ejphar.2014.09.004
32. Sørensen G, Sager TN, Petersen JH, et al. Aripiprazole blocks acute self-administration of cocaine and is not self-administered in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199(1):37-46. doi:10.1007/s00213-008-1069-z
33. Ratajczak P, Kus K, Skurzyńska M, Nowakowska E. The influence of aripiprazole and venlafaxine on the antidepressant-like effect observed in prenatally stressed rats (animal model of depression). *Hum Exp Toxicol*. December 2017:096032711774702. doi:10.1177/0960327117747023
34. Ducrocq F, Hyde A, Fanet H, et al. Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes. *Obesity*. 2018;In press.
35. Salamone JD, Steinpreis RE, McCullough LD, Smith P, Grebel D, Mahan K. Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(4):515-521.
36. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V. Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review. *Ann Neurosci*. 2016;23(3):176-185. doi:10.1159/000449184
37. Johnson AW. Characterizing ingestive behavior through licking microstructure: Underlying neurobiology and its use in the study of obesity in animal models. *Int J Dev Neurosci*. 2018;64:38-47. doi:10.1016/j.ijdevneu.2017.06.012
38. Ward RD, Simpson EH, Richards VL, et al. Dissociation of Hedonic Reaction to Reward and Incentive Motivation in an Animal Model of the Negative Symptoms of

- Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1699-1707. doi:10.1038/npp.2012.15
39. D'Aquila PS, Galistu A. Within-session decrement of the emission of licking bursts following reward devaluation in rats licking for sucrose. *PloS One*. 2017;12(5):e0177705. doi:10.1371/journal.pone.0177705
 40. Hashemi P, Dankoski EC, Lama R, Wood KM, Takmakov P, Wightman RM. Brain dopamine and serotonin differ in regulation and its consequences. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(29):11510-11515. doi:10.1073/pnas.1201547109
 41. Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther*. 2010;32:S3-S20. doi:10.1016/j.clinthera.2010.01.021
 42. Wood M, Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D₂ receptor partial agonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(6):771-775. doi:10.1517/13543784.16.6.771
 43. Keck Jr PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12(4):655-662. doi:10.1517/13543784.12.4.655
 44. Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: Characterization and interaction with selected antidepressants. *Eur J Pharmacol*. 1984;102(3-4):425-430. doi:10.1016/0014-2999(84)90562-4
 45. Urban JD, Vargas GA, von Zastrow M, Mailman RB. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007;32(1):67-77. doi:10.1038/sj.npp.1301071
 46. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, et al. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(1):329-336.
 47. Salamone JD, Correa M. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav Brain Res*. 2002;137(1):3-25.
 48. Cousins MS, Salamone JD. Skilled motor deficits in rats induced by ventrolateral striatal dopamine depletions: behavioral and pharmacological characterization. *Brain Res*. 1996;732(1):186-194. doi:10.1016/0006-8993(96)00519-7
 49. Assadi SM, Yücel M, Pantelis C. Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):383-393. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.10.010
 50. Mott AM, Nunes EJ, Collins LE, et al. The adenosine A2A antagonist MSX-3 reverses the effects of the dopamine antagonist haloperidol on effort-related decision making in a T-maze cost/benefit procedure. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):103-112. doi:10.1007/s00213-008-1441-z
 51. Floresco SB, Tse MTL, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and Glutamatergic Regulation of Effort- and Delay-Based Decision Making. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(8):1966-1979. doi:10.1038/sj.npp.1301565
 52. Gallo EF, Meszaros J, Sherman JD, et al. Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nat Commun*. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-03272-2
 53. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine

- Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015;29(9):773-799. doi:10.1007/s40263-015-0278-3
54. Dahan L, Husum H, Mnie-Filali O, Arnt J, Hertel P, Haddjeri N. Effects of bifeprunox and aripiprazole on rat serotonin and dopamine neuronal activity and anxiolytic behaviour. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2009;23(2):177-189. doi:10.1177/0269881108089586
 55. Sonnenschein SF, Gill KM, Grace AA. State-dependent effects of the D2 partial agonist aripiprazole on dopamine neuron activity in the MAM neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. September 2018. doi:10.1038/s41386-018-0219-1
 56. Nagai T, Murai R, Matsui K, et al. Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):315-328. doi:10.1007/s00213-008-1240-6
 57. Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA. Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2005;387(3):157-161. doi:10.1016/j.neulet.2005.06.035
 58. van den Boss R, Cools AR, Ogren SO. Differential effects of the selective D2-antagonist raclopride in the nucleus accumbens of the rat on spontaneous and d-amphetamine-induced activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;95(4):447-451.
 59. Chausmer A. Intraaccumbens Raclopride Attenuates Amphetamine-Induced Locomotion, But Fails to Prevent the Response-Reinstating Properties of Food Reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;62(2):299-305. doi:10.1016/S0091-3057(98)00165-8
 60. Chausmer AL, Katz JL. The role of D2-like dopamine receptors in the locomotor stimulant effects of cocaine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155(1):69-77.
 61. Dreher JK, Jackson DM. Role of D1 and D2 dopamine receptors in mediating locomotor activity elicited from the nucleus accumbens of rats. *Brain Res*. 1989;487(2):267-277.
 62. Pulvirenti L, Koob GF. Dopamine receptor agonists, partial agonists and psychostimulant addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15(10):374-379.
 63. Canales JJ, Iversen SD. Dynamic dopamine receptor interactions in the core and shell of nucleus accumbens differentially coordinate the expression of unconditioned motor behaviors. *Synap N Y N*. 2000;36(4):297-306. doi:10.1002/(SICI)1098-2396(20000615)36:4<297::AID-SYN6>3.0.CO;2-M
 64. Baldo BA, Sadeghian K, Basso AM, Kelley AE. Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behav Brain Res*. 2002;137(1-2):165-177.
 65. Gallo EF, Salling MC, Feng B, et al. Upregulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens indirect pathway increases locomotion but does not reduce alcohol consumption. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2015;40(7):1609-1618. doi:10.1038/npp.2015.11
 66. Bolstad I, Andreassen OA, Groote I, et al. Effects of haloperidol and aripiprazole on the human mesolimbic motivational system: A pharmacological fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2252-2261. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.09.016
 67. de Araujo IE, Gutierrez R, Oliveira-Maia AJ, Pereira A, Nicolelis MAL, Simon SA. Neural Ensemble Coding of Satiety States. *Neuron*. 2006;51(4):483-494. doi:10.1016/j.neuron.2006.07.009

68. Glendinning JI, Gresack J, Spector AC. A high-throughput screening procedure for identifying mice with aberrant taste and oromotor function. *Chem Senses*. 2002;27(5):461-474.
69. Johnson AW. Characterizing ingestive behavior through licking microstructure: Underlying neurobiology and its use in the study of obesity in animal models. *Int J Dev Neurosci*. 2018;64:38-47. doi:10.1016/j.ijdevneu.2017.06.012
70. Robles CF, Johnson AW. Disruptions in effort-based decision-making and consummatory behavior following antagonism of the dopamine D2 receptor. *Behav Brain Res*. 2017;320:431-439. doi:10.1016/j.bbr.2016.10.043
71. Riva MA, Di Sciascio G. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. October 2015;2635. doi:10.2147/NDT.S88117
72. Nunes EJ, Randall PA, Hart EE, et al. Effort-Related Motivational Effects of the VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine: Implications for Animal Models of the Motivational Symptoms of Depression. *J Neurosci*. 2013;33(49):19120-19130. doi:10.1523/JNEUROSCI.2730-13.2013
73. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):65-73. doi:10.1016/j.coph.2008.12.014
74. Salamone JD, Correa M. Insulin and Ventral Tegmental Dopamine: What's Impaired and What's Intact? *Cell Metab*. 2013;17(4):469-470. doi:10.1016/j.cmet.2013.03.011
75. Podurgiel SJ, Nunes EJ, Yohn SE, et al. The vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitor tetrabenazine induces tremulous jaw movements in rodents: Implications for pharmacological models of parkinsonian tremor. *Neuroscience*. 2013;250:507-519. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.008
76. Randall PA, Lee CA, Nunes EJ, et al. The VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine Affects Effort-Related Decision Making in a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Task: Reversal with Antidepressant Drugs. de Wit H, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99320. doi:10.1371/journal.pone.0099320
77. Scheggi S, Secci ME, Marchese G, De Montis MG, Gambarana C. Influence of palatability on motivation to operate for caloric and non-caloric food in non food-deprived and food-deprived rats. *Neuroscience*. 2013;236:320-331. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.027
78. Schwabe K, Koch M. Effects of aripiprazole on operant responding for a natural reward after psychostimulant withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(3):759-765. doi:10.1007/s00213-006-0520-2

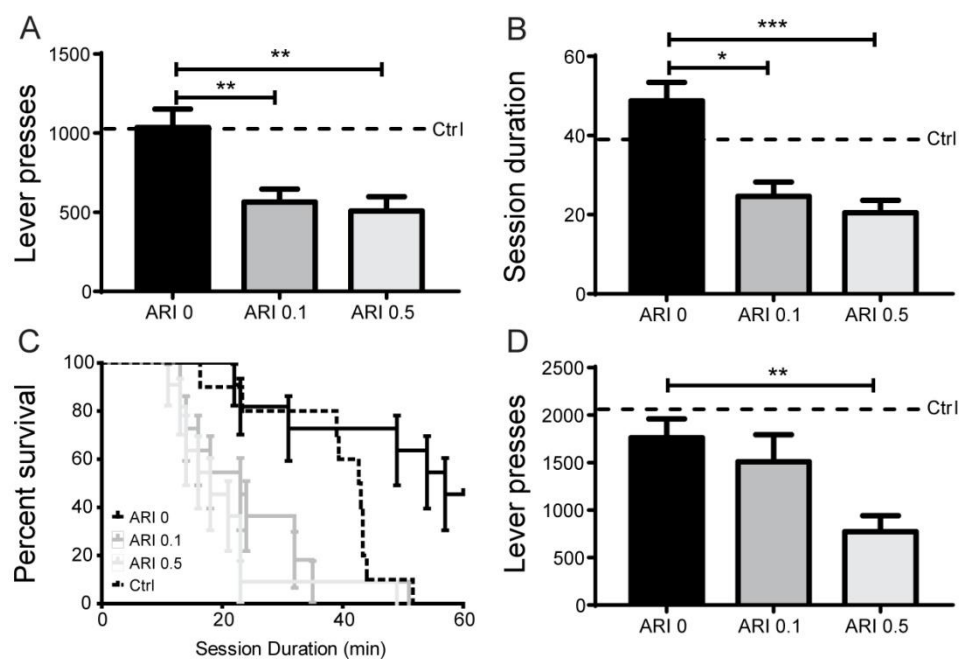


Figure Legends

Fig. 1. Effect of ARI (0, 0.1 and 0.5mg/kg), on (A) the number of lever-presses, (B) session duration, (C) percent survival in the PRx2 task, and on (D) the number of lever-presses in the high effort/free-feeding choice procedure. Data are means±SEM. Dashed line represents the mean of lever-presses performed by mice injected with vehicle. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus ARI 0.

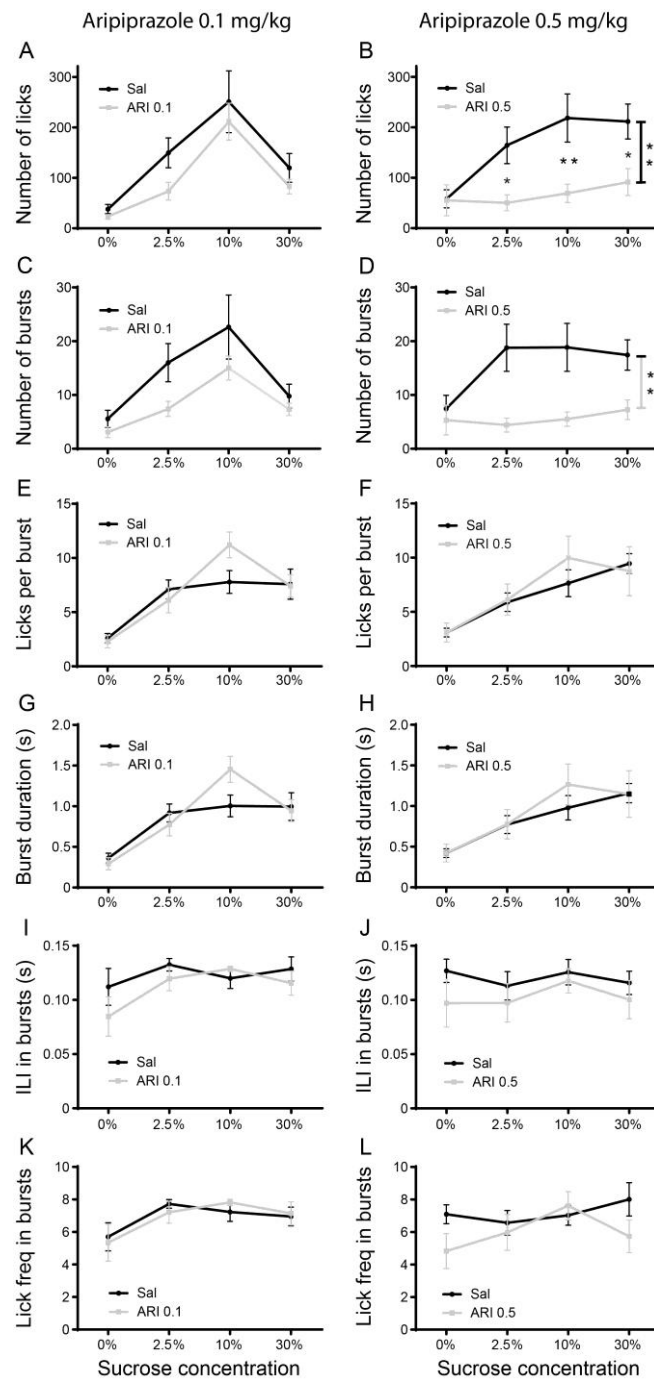


Fig. 2. Effect of ARI (0, 0.1 and 0.5mg/kg), on (A, B) the number of licks, the (C, D) number of bursts, (E, F) the number of licks per burst, (G, H) burst duration, (I, J) the number of inter-lick intervals (ILI), and (K, L) lick frequency in burst of mice exposed to different concentration of a sucrose solution (2.5%, 20%, 30%). Data are means $\pm$ SEM. * p <0.05, ** p <0.01 vs Vehicle.

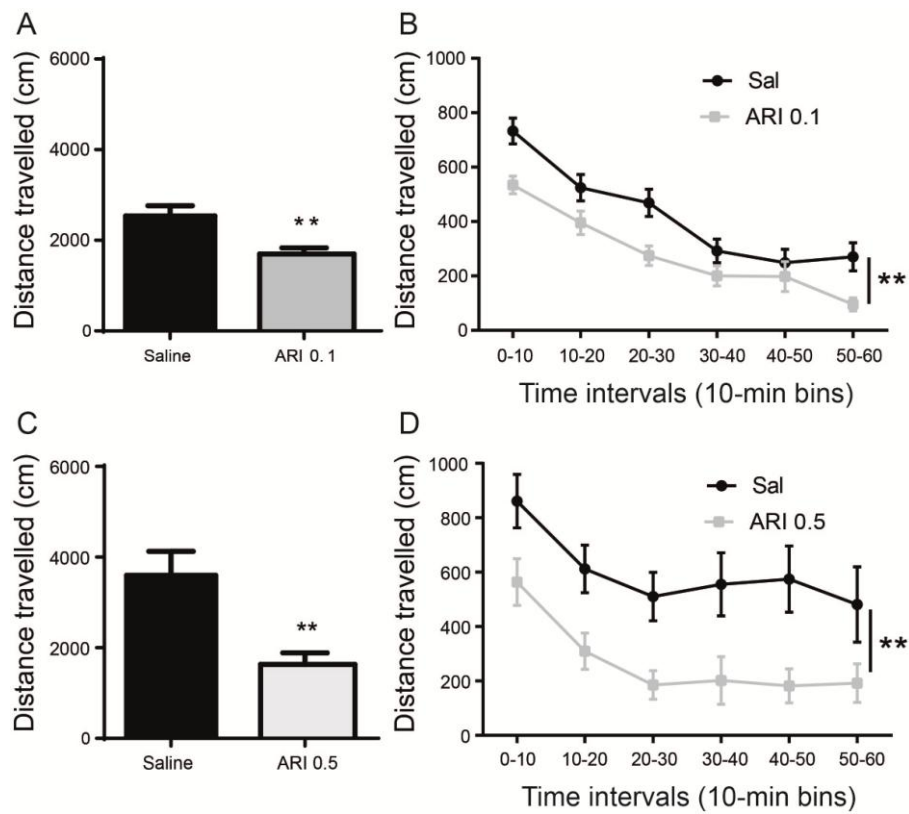


Fig. 3. Effect of ARI (0, 0.1 and 0.5mg/kg), on (A, C) the total distance travelled, and (B, D) distance travelled by mice over time in 1-h session. Data are means $\pm$ SEM. ** p <0.01 vs Vehicle.

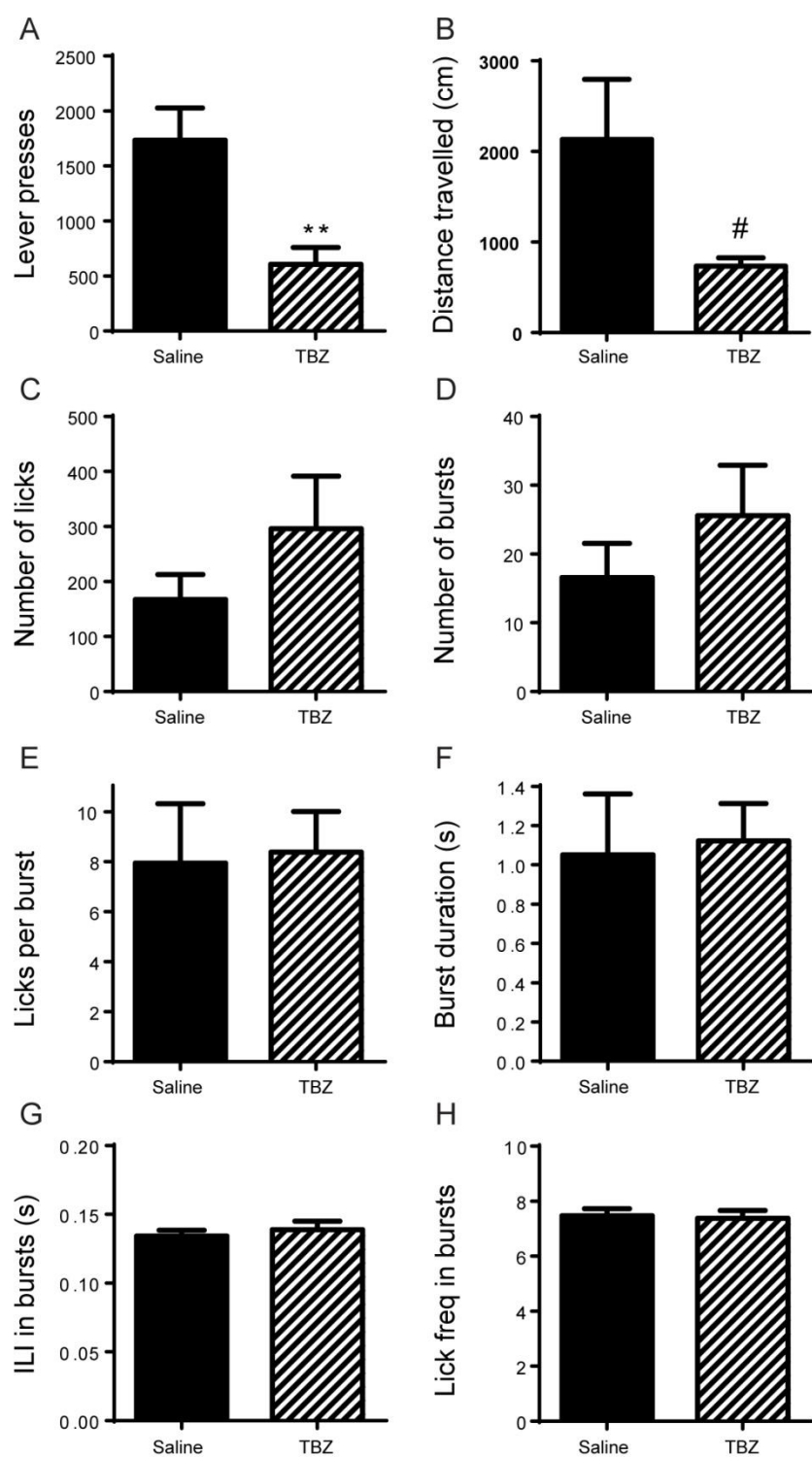


Fig. 4. Effect of TBZ (3.0mg/kg) on (A) the number of lever-presses in the PRx2 task (TBZ n=5, Saline n=5), (B) the total distance travelled, and (C-H) the licking response to a 10% sucrose solution . Data are means±SEM. **p<0.01, #p<0.05 vs Vehicle.

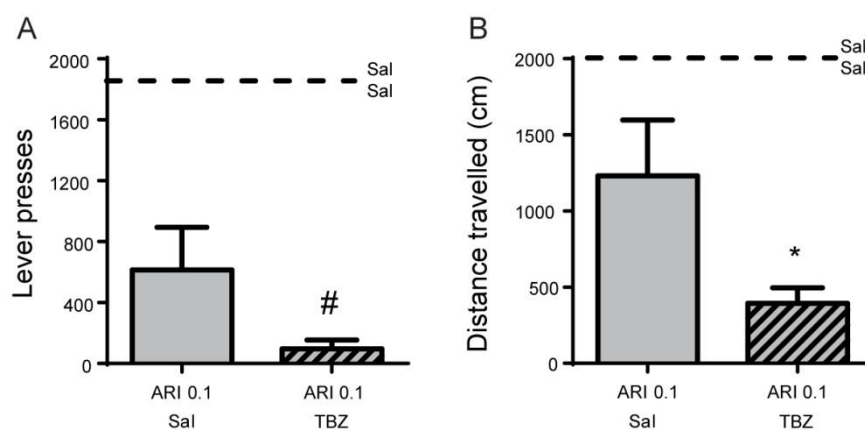


Fig. 5. Effect of the combined treatment of ARI, 0.1mg/kg, and TBZ, 0 and 3mg/kg, on (A) the number of lever-presses in the PRx2 task, and (B) the total distance travelled in a 1-h session. Dashed line represents the mean number of lever-presses performed by mice that received vehicle during test. Data are means $\pm$ SME. ^{*},[#] $p < 0.05$ vs ARI 0.1 mg/kg + Vehicle.

3. Annexe 3: Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior



Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior

Pierre Trifilieff, PhD,^{*} Fabien Ducrocq, MSc,^{*} Suzanne van der Veldt, MSc,^{*,†} and Diana Martinez, MD[‡]

Positron emission tomography (PET) imaging consistently shows blunted striatal dopamine release and decreased dopamine D2 receptor availability in addiction. Here, we review the preclinical and clinical studies indicating that this neurobiological phenotype is likely to be both a consequence of chronic drug consumption and a vulnerability factor in the development of addiction. We propose that, behaviorally, blunted striatal dopamine transmission could reflect the increased impulsivity and altered cost/benefit computations that are associated with addiction. The factors that influence blunted striatal dopamine transmission in addiction are unknown. Herein, we give an overview of various factors, genetic, environmental, and social, that are known to affect dopamine transmission and that have been associated with the vulnerability to develop addiction. Altogether, these data suggest that blunted dopamine transmission and decreased D2 receptor availability are biomarkers both for the development of addiction and resistance to treatment. These findings support the view that blunted dopamine reflects impulsive behavior and deficits in motivation, which lead to the escalation of drug use.

Semin Nucl Med 47:64-74 © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Drug addiction is a pathology that can be defined as a progressive loss of control over drug seeking and taking that becomes compulsive and persisting despite adverse consequences.^{1,2} The neurobiological circuits underlying addiction have been extensively discussed elsewhere³⁻⁵ and the general consensus is that drugs of abuse are originally processed as a reward, but that chronic consumption usurps

the brain reward system, through their effects on several neurotransmitters. One of the main neurotransmitter systems involved in the development of addiction is mesolimbic dopamine transmission, which consists in the projections of dopamine neurons from the ventral tegmental area to the ventral striatum or nucleus accumbens (NAc) and cortical areas.

It is recognized that dopamine does not simply signal “reward,” but instead modulates the reinforcing effects of a reward, which can be either natural, such as sex and food, or the reward associated with drugs and alcohol.^{3,4,6,7} Dopamine neurons fire in anticipation of or in response to a reward, which results in higher levels of dopamine being released in the striatum, the NAc in particular. Striatal dopamine increases the likelihood that the behavior that previously successfully resulted in a reward would be repeated. Salamone et al^{6,8} have extensively shown that dopamine transmission in the NAc increases the willingness to exert effort for a reward and that, conversely, dopamine antagonism results in an animal being less likely to exert such effort. Dopamine has also been described as mediating “incentive salience,” which signals the extent to which the reward or associated cues are wanted.⁹ In a

^{*}Nutrition et Neurobiologie Intégrée, INRA UMR 1286, University of Bordeaux, Bordeaux, France.

[†]Department of Psychiatry, Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montreal, Canada.

[‡]Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, Columbia University Medical College, New York, NY.

Address reprint requests to Pierre Trifilieff, PhD, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, INRA UMR 1286, 146, Rue Léo Saignat, Université de Bordeaux Victor Segalen, Bordeaux 33076, France. E-mail: pierre.trifilieff@bordeaux.inra.fr

Address reprint requests to Diana Martinez, MD, New York State Psychiatric Institute, Columbia University, 1051 Riverside Dr #32, New York, NY 10032. E-mail: dm437@cumc.columbia.edu

series of studies in nonhuman primates, Schultz et al^{10,11} demonstrated that dopamine serves as a reward prediction error, and codes for reward as it differs from prediction, and as such modulates reward-based learning. Thus, dopamine can be broadly viewed as regulating the reinforcement value of a reward, or the extent to which a given reward is worth the effort required, thereby mediating the behavioral economics of motivated behavior.

Because most drugs of abuse share the ability to increase dopamine transmission within the striatum, extensive work has been done to understand the implication of this neurotransmitter system in addiction. Human imaging studies are in agreement with animal data, and show that mesolimbic dopamine transmission is altered in subjects with substance use disorders.

Principles of Positron Emission Tomography

Most human positron emission tomography (PET) and single photon emission tomography (SPECT) imaging studies in addiction have focused on the imaging of dopamine receptors and dopamine levels in the striatum. PET and SPECT use radionuclide-labeled molecules that are ligands (often agonists or antagonists) for receptors or transporters. Radiotracers have been developed to image various cellular targets in the brain, ranging from receptors to markers of inflammation.^{12,13} The radiotracers most frequently used to study dopaminergic transmission in addiction are ligands of the dopamine D2 receptor family (type 2, 3, and 4 dopamine receptors), which include [18F]fallypride and [11C]raclopride, although other D2 receptor tracers can also be used for this purpose. The radiotracer binds to the receptor and provides a measure of receptor “availability,” measured as the binding potential relative to nonspecific binding (BPND). BPND is the ratio of receptor binding to a reference region and provides an indirect measure of receptor density in the brain.¹⁴

Regarding D2 receptor imaging, most radiotracers can also be used to image changes in endogenous dopamine levels in the brain. For example, [11C]raclopride binding is sensitive to variations in the levels of extracellular dopamine, likely because of a competition between dopamine and the radiotracer and receptor internalization.¹⁵⁻¹⁷ A number of PET studies in addiction have used a challenge that increases dopamine levels, such as a psychostimulant (cocaine, amphetamine, or methylphenidate), to measure changes in endogenous dopamine. This allows a comparison between BPND before and after a challenge, referred to as Δ BPND with Δ BPND defined as $(BPND_{\text{challenge}} - BPND_{\text{baseline}})/BPND_{\text{baseline}}$. Measured by microdialysis in nonhuman primates, Δ BPND is linearly correlated with changes in extracellular dopamine in the striatum in response to stimulant administration,^{18,19} confirming the reliability of this measure to evaluate stimulant-induced dopamine release. Therefore, PET studies using D2 receptor radiotracers provide 2 outcome measures of dopamine signaling: D2 receptor availability (BPND) and induced presynaptic dopamine release (Δ BPND).

PET Measures of Dopamine Transmission in Addiction

Taken together, most PET and SPECT imaging studies show that addiction is associated with an overall decrease in striatal dopamine signaling, measured as a decrease in D2 receptor BPND and stimulant-induced dopamine release from the presynaptic terminals (Δ BPND).²⁰

The decrease in striatal D2 receptor binding in addiction is one of the most replicable findings in human imaging research, and has been reported across most types of addictions. Decrease in D2 receptor binding has been described in substance use disorders regarding cocaine,²¹⁻²⁶ alcohol,^{27,33} methamphetamine,³⁴⁻³⁷ opiates,³⁸⁻⁴⁰ and tobacco.⁴¹⁻⁴⁵ However, there are notable exceptions that should be considered. Multiple studies have failed to show alterations in D2 receptor binding in chronic cannabis users (see Ref. 46), although some data suggest slight alterations.^{47,48}

Recent studies have not detected decreased D2 receptor binding in the striatum using the agonist radiotracer [11C]PHNO in cocaine abusers.^{49,50} However, despite its ability to bind the D2 receptor, [11C]PHNO is a D3 receptor-preferring agonist radiotracer.⁵¹ The studies using [11C]PHNO in cocaine abusers show that binding is increased in D3 rich regions of the striatum, and not decreased in D2 rich striatal subdivisions. These findings indicate that D3 receptors binding may be increased in cocaine dependence, unlike D2 receptors.⁴⁹ However, despite these latter exceptions, most of the studies consistently show decreased D2 receptor binding in the striatum of drug abusers, which has been furthermore confirmed in animal models (later).

PET imaging studies in addiction have also shown that stimulant-induced dopamine release (Δ BPND) is blunted in addiction. When compared to healthy controls, lower values for Δ BPND have been reported in abusers of cocaine,^{22,52} alcohol,^{30,33} opiates,³⁸ methamphetamine,³⁷ and nicotine dependence.⁵³ The mechanisms behind the decrease in striatal dopamine levels in addiction are, thus far unclear. Some studies described decreased [18F]DOPA uptake or striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) binding or both in addiction,^{54,55} the latter being supported by postmortem studies.⁵⁶⁻⁵⁸ Thus, decreased striatal dopamine could originate from impaired synthesis or reuptake of dopamine or both.

Dopamine Signaling and Striatal Subdivisions

PET imaging studies in healthy controls show that dopamine signaling in response to a stimulant challenge is not uniform within the striatum, but varies across its subdivisions. [11C]raclopride displacement in response to a stimulant is higher in the limbic and sensorimotor striatum compared with the associative striatum.⁵⁹⁻⁶² In accordance, administration of a stimulant in rodents and nonhuman primates leads to higher dopamine release in the ventral striatum compared with the dorsal striatum.⁶³⁻⁶⁵ Neuroanatomical studies of the sensorimotor putamen in nonhuman primates revealed that this brain region shares histochemical features with the ventral striatum,^{66,67} which may explain why dopamine signaling is

similar between the ventral striatum and the sensori-motor putamen in human subjects.

In drug abusers, blunted dopamine transmission appears to involve each of the functional subdivisions of the striatum, namely the ventral, associative, and sensori-motor striatum.^{22,52} Similarly, BPND for VMAT2 is reduced across each of the striatal subregions in cocaine abuse.⁵⁴ However, 2 studies in cocaine abusers suggest that alteration of dopaminergic transmission in addiction might implicate specific striatal subdivisions; Wong et al⁶⁸ showed that [11C]raclopride displacement occurred in the dorsal putamen of participants who reported cue-elicited cocaine craving compared with those who did not. Similarly, Volkow et al⁶⁹ reported that a cocaine-associated cue displaced [11C]raclopride binding in the dorsal caudate and putamen, but not the ventral striatum, compared with a neutral cue. Taken together, these studies suggest that cue-induced cocaine craving is associated with dopamine transmission in the dorsal striatum, which has been implicated in habit learning and in action initiation.⁶⁹

Striatal Dopamine Transmission Across the Stages of Addiction

Importantly, alterations in striatal dopamine transmission seem to be long lasting. Indeed, chronic cocaine exposure in nonhuman primates leads to a decrease in D2 receptor availability that persists for up to a year.⁷⁰ Similar findings have been reported in humans. Volkow et al²⁴ demonstrated that the decrease in D2 receptor BPND persisted in a group of cocaine dependent subjects rescanned after 3 months of inpatient rehabilitation. In methamphetamine abusers, 9 months of abstinence did not change D2 receptor binding, which was reduced compared with control subjects.⁷¹ Lastly, alcohol dependent subjects scanned at 6 weeks of abstinence and again 1-4 months later showed no recovery of striatal D2 receptor BPND within this time frame.³² Fewer studies have investigated the effect of abstinence on dopamine release (Δ BPND), but those available also reveal persisting alterations in dopamine release. In cocaine abusers, 3 months of abstinence did not change Δ BPND²² and a full 9 months of recovery did not rescue blunted dopamine release in methamphetamine abusers.⁷¹

These results raise the question of whether these decreases in dopamine signaling are a consequence of chronic drug exposure or serve as a biomarker for the vulnerability to develop addiction.^{20,72} A number of human and animal studies support both hypotheses. Animal studies are used to investigate whether chronic drug exposure itself changes dopamine signaling, and findings point in favor of this hypothesis. Research in both rodents and nonhuman primates reveal that chronic drug self-administration blunts striatal dopamine transmission through a decrease in dopamine⁷³⁻⁸⁰ and D2 receptor expression.^{70,81} Studies in nonhuman primates show that, whereas D2/3 receptor density is unaffected by short-term administration of cocaine, it is decreased after prolonged exposure.⁸²⁻⁸⁴

However, other studies indicate that blunted dopamine transmission could be predictive and confer vulnerability to the

development of addictive behaviors. Indeed, alcohol-naïve rodents selectively bred for their alcohol preference display decreased basal dopamine levels in the ventral striatum⁸⁵⁻⁸⁷ and alcohol preference in these animals is reversed by pharmacological stimulation of dopamine receptors.⁸⁵ Similarly, animals that display lower striatal D2 receptor expression develop greater drug self-administration compared with animals with higher D2 expression^{70,88-93} and upregulation of the D2 receptor attenuates alcohol consumption and cocaine self-administration.⁹⁴⁻⁹⁷ A recent study in human subjects provides support for this theory as well.^{72,98} Casey et al showed that young adults at high risk for developing addiction—because of family history of substance abuse and their own experience with drug use—display blunted amphetamine-induced dopamine release in the striatum, compared with controls with a similar history of drug use.⁹⁸

Hence, elevated levels of D2 receptor, measured as BPND, in nonaddicted individuals are thought to be protective. Healthy controls who report an aversive reaction to stimulant administration have higher D2 receptor BPND compared with those who found the experience pleasurable, this behavioral feature being associated with drug use.^{99,100} Additionally, nonaddicted subjects who have a strong family history of addiction, and thus could be at risk themselves, have higher striatal D2 receptor BPND compared with nonaddicted subjects without a family history, suggesting that increased D2 receptor could be a protective factor in the development of addiction.^{69,72,101}

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies that measure striatal activation in response to a behavioral stimulus, though not dopamine directly, also support the idea that blunted striatal function could serve as a vulnerability factor for future addiction. Adolescents with the potential for problematic substance use (family history of addiction) display lower striatal activation measured by fMRI, in response to a monetary incentive delay reward task¹⁰² that is known to recruit dopamine transmission.^{103,104} Similarly, in the same behavioral task, adolescent smokers display lower activation in the ventral striatum in response to reward anticipation.¹⁰⁵ As this effect is observed in subjects who had smoked less than 10 occasions, this may indicate an underlying neurobiological phenotype rather than a direct effect of nicotine exposure. Such imaging studies in addiction provide behavioral correlates to blunted dopamine transmission, and suggest that neurochemistry can predict clinically relevant outcomes.

Altogether, these clinical and preclinical studies suggest the existence of a cycle where blunted dopamine transmission in the striatum renders the individual vulnerable to drug use, and subsequent drug exposure worsens this phenotype, amplifying addictive behaviors.²⁰ Thus, an understanding of the behavioral correlates of blunted dopamine transmission and how these feed into addiction is crucial for characterizing this cycle. The research investigating this, in humans and animal models, is reviewed later.

Behavioral Correlates

Mesolimbic dopamine strongly modulates the reinforcing and motivational properties of rewards and the motivational

aspects of behavior^{6-9,106,107} and is implicated in disorders that involve abnormal reward seeking and taking, including addiction. Notably, most addiction studies show a deficit in striatal dopamine signaling. On the surface, this highlights a dichotomy in the implication of dopamine transmission in addiction: an increase in dopamine signaling in the striatum mediates the reinforcing effects of drugs of abuse, but addiction is associated with blunted dopamine signaling. However, data from animal and human studies reveal that, although drugs or alcohol do indeed increase dopamine in the striatum, reduced dopamine signaling is associated with behavioral features that facilitate the development and severity of addiction. These behaviors include impulsivity and deficits in motivation.²⁰

Dopamine and Impulsivity in Addiction

Impulsivity is a behavioral feature of several psychiatric disorders and can be defined as the tendency for premature, poorly planned, and unduly risk actions.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Impulsivity occurs in a variety of forms such as choice impulsivity, impulsive action, reflection impulsivity, or attention impulsivity,^{20,111-113} with most of these forms being increased in addiction.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Exposure to drugs of abuse has previously been reported to enhance impulsivity in humans¹⁰⁸ and in animal models,^{118,119} yet an increasing amount of evidence suggests that impulsivity could be a main vulnerability factor for addiction.^{20,120} In rodents, high impulsivity predicts alcohol and cocaine self-administration,¹²¹⁻¹²³ escalation of cocaine self-administration⁸⁹ and compulsive drug-taking.¹²⁴ Moreover, high impulsivity increases the vulnerability to relapse⁴ and resistance to extinction.¹²⁵ Altogether, these observations strongly support the view that impulsivity is a predictive endophenotype for addiction.^{20,112,120}

Accordingly, there is a high degree of overlap between impulsivity and addiction for neurobiological alterations, such as abnormalities in the structure and function of striatal and prefrontal regions, with cortico-striatal dopaminergic transmission in particular. Indeed, greater impulsivity in methamphetamine abusers correlates with lower D2 receptor availability in the striatum.³⁵ Similarly, low dopamine release—which is associated with the choice to self-administer the drug—in cocaine addicts predicts the choice for a dose of drug with minimal positive subjective effect, over a monetary reward higher than the street value of the dose of cocaine.⁵² Finally, the impulsive choice for monetary rewards in alcoholics is inversely correlated with D2 BPND.¹²⁶

These data suggest that blunted striatal dopamine transmission could account for impulsivity trait in addiction. Interestingly, D2 binding in the striatum in healthy subjects is also inversely correlated with impulsivity,^{35,127-133} suggesting that the decrease in D2 receptor availability in addiction is a neurobiological signature of impulsivity.²⁰ Preclinical studies confirm this hypothesis, as impulsive rodents^{81,89,134,135} and monkeys¹³⁶ display lower D2 receptor availability in the striatum and greater self-administration.^{70,88-92} Altogether, these studies suggest a model by which lower D2 receptor

availability in the striatum, by favoring impulsive choices, would lead to a preference for small immediate rewards and increased drug self-administration. Because exposure to drugs can furthermore blunt dopamine transmission and increase impulsive choice, chronic drug consumption would worsen this phenotype.²⁰

Dopamine and Motivation in Addiction

Motivation, or the willingness to expend effort to obtain a goal, is also modulated by striatal dopamine signaling.^{6,8} Motivation involves resisting an impulsive behavior, with the goal of obtaining a more valuable reward, albeit one that requires more effort. Increasing D2 receptor levels in the ventral striatum of rodents selectively facilitates motivation,¹³⁷ whereas antagonism at the D2 receptor reduces the willingness to exert effort for a preferred reward.^{6,138,139} Similarly, manipulations that increase dopamine levels in the NAc such as local amphetamine administration,¹⁴⁰⁻¹⁴² knock down of the dopamine transporter¹⁴³ or knock out of the D2 autoreceptor,¹⁴⁴ enhance the willingness to work for a food reward. Moreover, mesoaccumbens dopamine transmission modulates effort expenditure based on a cost/benefit computation.^{6,8} Thus, higher dopamine transmission and D2-dependent dopamine signaling in the nucleus accumbens are associated with a greater willingness to work for larger, but more effortful rewards, and lower dopamine and D2 receptor activity shifts animal's choice toward less effortful and smaller immediate rewards.

Comparable findings have been obtained in human studies. PET analyses in control subjects show a positive association between willingness to expend effort to obtain a larger reward over a smaller reward and striatal D2 receptor BPND and dopamine release.^{145,146} Similarly, in attention deficit disorder, deficits in motivation, such as drive and persistence, are associated with lower D2 receptor BPND in the ventral striatum, as measured with PET.¹⁴⁷

In addiction, low striatal dopamine signaling is associated with the inability to shift behavior away from pursuing drug use, even in the presence of competing rewards of greater value. Indeed, in cocaine abuse, low presynaptic dopamine release in the ventral striatum is associated with the choice to self-administer cocaine even in the setting of an alternative reward of higher value.⁵² In this study, subjects with low dopamine release chose the smaller, immediate reward over a larger, delayed reward. Similar results have been obtained in the setting of clinical treatment. In cocaine abusers, low D2 receptor BPND and Δ BPND were associated with a failure to respond to treatment that uses positive reinforcement (monetary vouchers) as incentive for abstinence from cocaine (contingency management).¹⁴⁸ In methamphetamine abusers, subjects who successfully maintained abstinence after treatment had higher values for both D2 receptor binding and dopamine release, compared with methamphetamine abusers who did not respond to treatment.³⁷ In both studies, subjects with the higher D2 receptor binding and higher dopamine release chose the larger, delayed reward (money or treatment) over a smaller, immediate reward (drug).

Altogether, these clinical and preclinical studies support the concept that blunted dopamine transmission in addiction is a central neurobiological endophenotype of this disease that reflects deficits in reward processing. Yet, the factors responsible for interindividual differences in dopamine transmission, and therefore vulnerability to addiction are far from being understood.

Possible Mechanisms for Blunted Dopamine Transmission in Addiction

It is well known that addiction can have genetic origins and there has been a great deal of effort expended to identify the polymorphisms in genes involved in dopaminergic transmission, that have been extensively reviewed elsewhere.¹⁴⁹ In particular, the *DRD2 Taq1A* polymorphism has been studied in the context of addiction¹⁵⁰ and a recent meta-analysis found significant association in alcohol, nicotine, and opiate abuse, whereas the association with stimulant-dependence failed to reach significance.¹⁴⁹ Even though historically, *DRD2 Taq1A* has been assigned to the D2 receptor gene, this single-nucleotide polymorphism is actually located within the coding region of the ankyrin repeat and kinase domain containing (*ANKK1*) gene^{149,151} that is 9.5 kb downstream of the D2 gene. *ANKK1* variants could nonetheless act on D2 receptor availability as previously reported in PET studies,¹⁵²⁻¹⁵⁴ potentially through transcriptional regulation of the D2 receptor.¹⁴⁹ Additionally, single-nucleotide polymorphisms in the D2 receptor have recently been found to be associated with opioid,¹⁵⁵ heroin,¹⁵⁶ and nicotine¹⁵⁷ dependence, though more research and meta-analyses would be required to consolidate these findings.

Thus far, genome-wide associations studies investigations in addiction have failed to identify significant association with genetic markers on dopamine receptor genes in alcohol,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ heroin,¹⁶¹ cocaine,^{162,163} or cannabis¹⁶⁴ dependences. Yet, although genome-wide associations studies has strengths above that of gene association studies, these have also been largely unsuccessful in identifying replicable risk loci for addiction, despite decades of research demonstrating familial aggregation of this disorder.¹⁶⁵

Beyond genetic variation, epigenetic processes could modulate the expression of the genes involved in dopamine transmission, reflecting the influence of the environment or other factors on the development and function of dopamine transmission. Previous studies have investigated epigenetic modifications in response to drugs of abuse, and these factors are thought to affect dopamine signaling as well as other neurotransmitter systems.^{166,167} In animal models, perinatal exposure to drugs of abuse such as alcohol¹⁶⁸ or opioids¹⁶⁹ affects several markers of dopamine transmission in the offspring. Exposure to stress in the prenatal or early childhood period increases the risk for addiction in

animals,¹⁷⁰⁻¹⁷² paralleled with alterations in dopaminergic activity.^{173,174}

Although early exposure to drugs, social stress and childhood experience affect the risk of developing addiction, we have only begun to understand the consequences on the brain mechanisms and neurotransmitter systems. PET studies in humans and nonhuman primates have investigated the effect of poor maternal care and social stress or status on striatal dopamine signaling. In humans, low paternal care is associated with dopamine release in response to a psychosocial stressor.¹⁷⁵ Social stress and social status have been shown to correlate with D2 receptor binding in humans, nonhuman primates, and rodents, where social subordination is associated with lower D2 receptor binding.^{91,176-178}

Exercise is another environmental factor that is being studied in connection with addiction. In animal models, exercise during the postnatal period and adolescence increases striatal D2 receptor binding or expression and dopamine levels while increasing tyrosine hydroxylase expression and decreasing D2 autoreceptor in the midbrain.¹⁷⁹ Interestingly, a recent study shows that exercise training in metamphetamine users under behavioral treatment increases D2 BPND in the striatum.¹⁸⁰ In rodents voluntary exercise decreases ethanol¹⁸¹ and cocaine self-administration,¹⁸¹⁻¹⁸³ escalation of cocaine self-administration,¹⁸⁴ and attenuates relapse when applied during early abstinence.^{185,186} The beneficial effects of exercise on addiction in humans have been discussed extensively elsewhere.¹⁸⁷ Epidemiologic studies have long reported negative associations between levels of physical activity and drug use; however, few studies have directly examined the efficacy of exercise as prevention or intervention strategies. However, physical activity has been shown to be protective against nicotine and cannabis use in at-risk substance use in young adult men¹⁸⁸ and exercise acutely alleviates craving and withdrawal symptoms.^{189,190}

These studies indicate that there is a correlation between environmental factors and dopamine signaling. Additional animal studies highlight other environmental factors that affect dopamine transmission, though it remains to be demonstrated whether they influence the development of addiction. For instance, perinatal high-fat diet exposure has been shown to affect dopamine transmission and striatal extracellular dopamine levels and D2 receptor expression in particular.^{191,192} Similarly, perinatal deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in rats influences the expression of several markers of dopamine transmission in the mesolimbic pathway such as tyrosine hydroxylase and the D2 receptor, as well as extracellular dopamine levels,^{193,194} in parallel with alterations in reward processing.¹⁹⁴ Interestingly, deficits in n-3 PUFAs have been reported in alcohol abuse compared with non-abusers in subjects with bipolar disorders^{195,196} and n-3 PUFA supplementation decreases alcohol consumption in alcohol-preferring rodents.¹⁹⁷

Altogether, these data suggest that several genetic and environmental factors could account for blunted striatal dopamine transmission. Moreover, many genetic predispositions may only become relevant in the setting of known environmental stressors, and could be reduced by protective

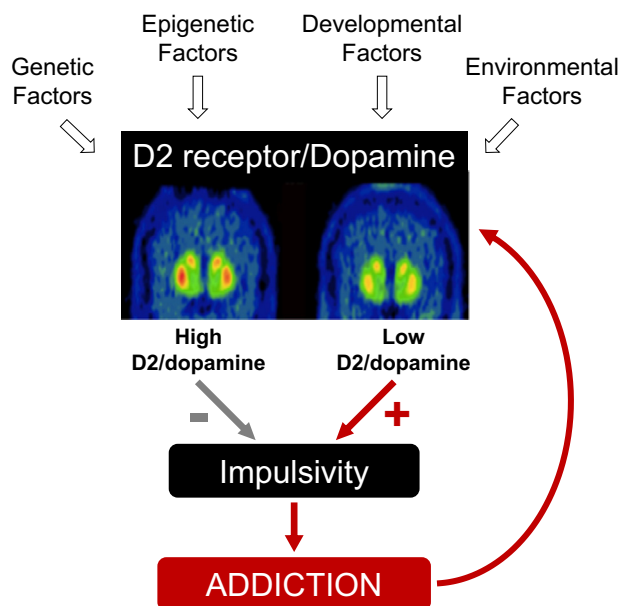


Fig Theoretical model based on human and animal data. Low-D2 receptor levels and dopamine transmission in the ventral striatum (left) lead to impulsive behavior, including the choice for smaller, immediate rewards over larger, but delayed or more effortful, rewards, which may represent an underlying behavioral pattern seen in addiction. In contrast, higher-D2 receptor levels and increased dopamine transmission in the ventral striatum (right) correlate with increased incentive motivation, which could shift the choice toward more effortful, but bigger outcomes such as successful treatment over smaller, immediate reward such as drug consumption. In accordance with this hypothesis, imaging studies in humans show that subjects who respond to treatment have higher transmission at the D2 receptor compared with those who continue to take drugs. Studies in animals show that drug exposure itself can also affect on impulsivity as well as D2 receptor levels and dopamine transmission, suggesting that the decrease in dopamine transmission and D2 receptor levels in addiction can be both a predictor and a consequence of drug use. Thus, continued drug exposure could furthermore diminish D2 receptor signaling and increase impulsivity. Whether drug self-administration impairs incentive motivation is not currently known. (Color version of figure is available online.)

environmental factors.¹⁶⁷ These factors and the possible effect on D2 receptor signaling are illustrated in Figure 1.

Conclusion

Animal models and human PET imaging studies show that dopamine transmission—D2 receptor availability and dopamine release—is blunted in addiction. In animals, low striatal D2 receptor levels and dopamine transmission lead to impulsive behavior, characterized by the choice for smaller, immediate rewards over larger, delayed rewards that require more effort. Additionally, impulsive animals show a greater propensity to drug self-administration. Motivation, defined as the willingness to expend effort to obtain a reward, is decreased by reducing signaling at the D2 receptor and increased by enhanced D2 receptor expression.

In human addiction, low D2 receptor binding and dopamine transmission correlate with both increased drug self-administration and an impulsive behavioral pattern. In the clinical setting, low dopamine signaling predicts a poor response to treatment that uses motivation and competing rewards to encourage abstinence.

Thus, alterations in reward processing may manifest themselves as impulsivity, impaired motivation, or escalation of drug use, such that blunted dopamine transmission serves as both a predictor and a consequence of drug exposure. Together, these studies suggest that the altered neurobiology of dopamine signaling, which correlates with behavioral phenotypes that are known to be involved in addiction, modulates the development of substance use disorders and the maintenance of addictive behaviors.

Moreover, emerging evidence suggest that, rather than just being a consequence of drug exposure, these biological features could constitute risk factors, and therefore biomarkers for the vulnerability to addiction. Even though the causes for such vulnerability are quite unknown and have been overlooked, genetic as well as environmental factors, or the combination of both, are likely to be involved.

Further studies, both clinical and preclinical, are needed to better explore these risk factors to develop preventive strategies—behavioral or pharmacologic or both—to addiction. Moreover, they would allow identifying biological and behavioral markers of addiction, which would facilitate the development of preventive strategies.

References

1. Everitt BJ, Robbins TW: Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-1489
2. Koob GF, Le Moal M: Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3113-3123
3. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, et al: Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 2009;199:89-102
4. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, et al: Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3125-3135
5. Koob GF, Volkow ND: Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-238
6. Salamone JD, Pardo M, Yohn SE, et al: Mesolimbic dopamine and the regulation of motivated behavior. *Curr Top Behav Neurosci* 2016; 27:231-257
7. Berridge KC: The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:391-431
8. Salamone JD: Dopamine, effort, and decision making: Theoretical comment on Bardgett et al. (2009). *Behav Neurosci* 2009;123:463-467
9. Berridge KC, Robinson TE: What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998;28:309-369
10. Schultz W: Dopamine signals for reward value and risk: Basic and recent data. *Behav Brain Funct* 2010;6:24
11. Schultz W: Dopamine reward prediction-error signalling: A two-component response. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:183-195
12. Martinez D, Narendran R: Imaging neurotransmitter release by drugs of abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;3:219-245
13. Ory D, Celen S, Verbruggen A, et al: PET radioligands for in vivo visualization of neuroinflammation. *Curr Pharm Des* 2014;20: 5897-5913

14. Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, et al: Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1533-1539
15. Laruelle M: Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:423-451
16. Narendran R, Slifstein M, Hwang DR, et al: Amphetamine-induced dopamine release: Duration of action as assessed with the D2/3 receptor agonist radiotracer (–)-N-[(11C)propyl-norapomorphine ([11C]NPA) in an anesthetized nonhuman primate. *Synapse* 2007;61:106-109
17. Skinbjerg M, Sibley DR, Javitch JA, et al: Imaging the high-affinity state of the dopamine D2 receptor in vivo: Fact or fiction? *Biochem Pharmacol* 2012;83:193-198
18. Breier A, Su TP, Saunders R, et al: Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2569-2574
19. Laruelle M, Iyer RN, al-Tikriti MS, et al: Microdialysis and SPECT measurements of amphetamine-induced dopamine release in nonhuman primates. *Synapse* 1997;25:1-14
20. Trifilieff P, Martinez D: Imaging addiction: D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology* 2014;76(Pt B):498-509
21. Martinez D, Broft A, Foltin RW, et al: Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1190-1202
22. Martinez D, Carpenter KM, Liu F, et al: Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment. *Am J Psychiatry* 2011;168:634-641
23. Martinez D, Greene K, Broft A, et al: Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D(2)/D(3) receptors following acute dopamine depletion. *Am J Psychiatry* 2009;166:1170-1177
24. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14:169-177
25. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al: Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990;147:719-724
26. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-833
27. Hietala J, West C, Syvalahti E, et al: Striatal D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;116:285-290
28. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, et al: Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1515-1520
29. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, et al: Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004;161:1783-1789
30. Martinez D, Gil R, Slifstein M, et al: Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005;58:779-786
31. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1594-1598
32. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, et al: Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: A preliminary study. *Psychiatry Res* 2002;116:163-172
33. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al: Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007;27:12700-12706
34. Boileau I, Payer D, Houle S, et al: Higher binding of the dopamine D3 receptor-preferring ligand [11 C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin in methamphetamine polydrug users: A positron emission tomography study. *J Neurosci* 2012;32:1353-1359
35. Lee B, London ED, Poldrack RA, et al: Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *J Neurosci* 2009;29:14734-14740
36. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001;158:2015-2021
37. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, et al: Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol Psychiatry* 2012;17:918-925
38. Martinez D, Saccone PA, Liu F, et al: Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry* 2012;71:192-198
39. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, et al: Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:174-182
40. Zijlstra F, Booij J, van den Brink W, et al: Striatal dopamine D2 receptor binding and dopamine release during cue-elicited craving in recently abstinent opiate-dependent males. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:262-270
41. Albrecht DS, Kareken DA, Yoder KK: Effects of smoking on D(2)/D(3) striatal receptor availability in alcoholics and social drinkers. *Brain Imaging Behav* 2013;7:326-334
42. Brody AL, Olmstead RE, London ED, et al: Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004;161:1211-1218
43. Brown AK, Mandelkern MA, Farahi J, et al: Sex differences in striatal dopamine D2/D3 receptor availability in smokers and non-smokers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:989-994
44. Fehr C, Yakushev I, Hohmann N, et al: Association of low striatal dopamine D2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am J Psychiatry* 2008;165:507-514
45. Stokes PR, Egerton A, Watson B, et al: History of cannabis use is not associated with alterations in striatal dopamine D2/D3 receptor availability. *J Psychopharmacol* 2012;26:144-149
46. Ghazzaoui R, Abi-Dargham A: Imaging dopamine transmission parameters in cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;52:28-32
47. Albrecht DS, Skosnik PD, Vollmer JM, et al: Striatal D(2)/D(3) receptor availability is inversely correlated with cannabis consumption in chronic marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2013;128:52-57
48. Tomasi D, Wang GJ, Volkow ND: Balanced modulation of striatal activation from D2/D3 receptors in caudate and ventral striatum: Disruption in cannabis abusers. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3154-3166
49. Matuskey D, Gallezot JD, Pittman B, et al: Dopamine D(3) receptor alterations in cocaine-dependent humans imaged with [(11)C](+)-PHNO. *Drug Alcohol Depend* 2014;139:100-105
50. Payer DE, Behzadi A, Kish SJ, et al: Heightened D3 dopamine receptor levels in cocaine dependence and contributions to the addiction behavioral phenotype: a positron emission tomography study with [11 C]-(+)-PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:311-318
51. Narendran R, Slifstein M, Guillen O, et al: Dopamine (D2/3) receptor agonist positron emission tomography radiotracer [11 C]-(+)-PHNO is a D3 receptor preferring agonist in vivo. *Synapse* 2006;60:485-495
52. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al: Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* 2007;164:622-629
53. Busto UE, Redden L, Mayberg H, et al: Dopaminergic activity in depressed smokers: A positron emission tomography study. *Synapse* 2009;63:681-689
54. Narendran R, Lopresti BJ, Martinez D, et al: In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. *Am J Psychiatry* 2012;169:55-63
55. Gilman S, Koeppe RA, Adams KM, et al: Decreased striatal monoaminergic terminals in severe chronic alcoholism demonstrated with (+) [11C]dihydrotetrabenazine and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998;44:326-333
56. Little KY, Zhang L, Desmond T, et al: Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am J Psychiatry* 1999;156:238-245

57. Little KY, Krolewski DM, Zhang L, et al: Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. *Am J Psychiatry* 2003;160:47-55
58. Wilson JM, Levey AI, Bergeron C, et al: Striatal dopamine, dopamine transporter, and vesicular monoamine transporter in chronic cocaine users. *Ann Neurol* 1996;40:428-439
59. Martinez D, Slifstein M, Broft A, et al: Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: Amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:285-300
60. Clatworthy PL, Lewis SJ, Brichard L, et al: Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory. *J Neurosci* 2009;29:4690-4696
61. Riccardi P, Li R, Ansari MS, et al: Amphetamine-induced displacement of [18F] fallypride in striatum and extrastriatal regions in humans. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1016-1026
62. Slifstein M, Kegeles LS, Xu X, et al: Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18)F] fallypride. *Synapse* 2010;64:350-362
63. Bradberry CW: Acute and chronic dopamine dynamics in a nonhuman primate model of recreational cocaine use. *J Neurosci* 2000;20:7109-7115
64. Di Chiara G, Imperato A: Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5274-5278
65. Sharp T, Zetterstrom T, Collin AK, et al: The D-2 agonist quinpirole releases striatal dopamine in vivo. *Eur J Pharmacol* 1987;142:187-188
66. Fudge JL, Haber SN: Defining the caudal ventral striatum in primates: Cellular and histochemical features. *J Neurosci* 2002;22:10078-10082
67. Fudge JL, Breitbart MA, McClain C: Amygdaloid inputs define a caudal component of the ventral striatum in primates. *J Comp Neurol* 2004;476:330-347
68. Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, et al: Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2716-2727
69. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al: Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 2006;26:6583-6588
70. Nader MA, Morgan D, Gage HD, et al: PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci* 2006;9:1050-1056
71. Volkow ND, Wang GJ, Smith L, et al: Recovery of dopamine transporters with methamphetamine detoxification is not linked to changes in dopamine release. *NeuroImage* 2015;121:20-28
72. Trifilieff P, Martinez D: Blunted dopamine release as a biomarker for vulnerability for substance use disorders. *Biol Psychiatry* 2014;76:4-5
73. Castner SA, al-Tikriti MS, Baldwin RM, et al: Behavioral changes and [123I]IBZM equilibrium SPECT measurement of amphetamine-induced dopamine release in rhesus monkeys exposed to subchronic amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:4-13
74. Kirkland Henry P, Davis M, Howell LL: Effects of cocaine self-administration history under limited and extended access conditions on in vivo striatal dopamine neurochemistry and acoustic startle in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;205:237-247
75. Lee J, Parish CL, Tomas D, et al: Chronic cocaine administration reduces striatal dopamine terminal density and striatal dopamine release which leads to drug-seeking behaviour. *Neuroscience* 2011;174:143-150
76. Maisonneuve IM, Ho A, Kreek MJ: Chronic administration of a cocaine "binge" alters basal extracellular levels in male rats: An in vivo microdialysis study. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:652-657
77. Melega WP, Jorgensen MJ, Lacan G, et al: Long-term methamphetamine administration in the vervet monkey models aspects of a human exposure: Brain neurotoxicity and behavioral profiles. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1441-1452
78. Segal DS, Kuczenski R: In vivo microdialysis reveals a diminished amphetamine-induced DA response corresponding to behavioral sensitization produced by repeated amphetamine pretreatment. *Brain Res* 1992;571:330-337
79. Sorg BA, Davidson DL, Kalivas PW, et al: Repeated daily cocaine alters subsequent cocaine-induced increase of extracellular dopamine in the medial prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:54-61
80. Willuhn I, Burgeno LM, Groblewski PA, et al: Excessive cocaine use results from decreased phasic dopamine signaling in the striatum. *Nat Neurosci* 2014;17:704-709
81. Besson M, Pelloux Y, Dilleen R, et al: Cocaine modulation of frontostriatal expression of Zif268, D2, and 5-HT2c receptors in high and low impulsive rats. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1963-1973
82. Farfel GM, Kleven MS, Woolverton WL, et al: Effects of repeated injections of cocaine on catecholamine receptor binding sites, dopamine transporter binding sites and behavior in rhesus monkey. *Brain Res* 1992;578:235-243
83. Moore RJ, Vinsant SL, Nader MA, et al: Effect of cocaine self-administration on dopamine D2 receptors in rhesus monkeys. *Synapse* 1998;30:88-96
84. Nader MA, Daunais JB, Moore T, et al: Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:35-46
85. George SR, Fan T, Ng GY, et al: Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: Reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:373-379
86. Gongwer MA, Murphy JM, McBride WJ, et al: Regional brain contents of serotonin, dopamine and their metabolites in the selectively bred high- and low-alcohol drinking lines of rats. *Alcohol* 1989;6:317-320
87. Quintanilla ME, Bustamante D, Tampier L, et al: Dopamine release in the nucleus accumbens (shell) of two lines of rats selectively bred to prefer or avoid ethanol. *Eur J Pharmacol* 2007;573:84-92
88. Czoty PW, Morgan D, Shannon EE, et al: Characterization of dopamine D1 and D2 receptor function in socially housed cynomolgus monkeys self-administering cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:381-388
89. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, et al: Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 2007;315:1267-1270
90. McBride WJ, Chernet E, Dyr W, et al: Densities of dopamine D2 receptors are reduced in CNS regions of alcohol-preferring P rats. *Alcohol* 1993;10:387-390
91. Morgan D, Grant KA, Gage HD, et al: Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002;5:169-174
92. Stefanini E, Frau M, Garau MG, et al: Alcohol-preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system. *Alcohol Alcohol* 1992;27:127-130
93. Flagel SB, Chaudhury S, Waselus M, et al: Genetic background and epigenetic modifications in the core of the nucleus accumbens predict addiction-like behavior in a rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E2861-E2870
94. Thanos PK, Taintor NB, Rivera SN, et al: DRD2 gene transfer into the nucleus accumbens core of the alcohol preferring and nonpreferring rats attenuates alcohol drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:720-728
95. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, et al: Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 2001;78:1094-1103
96. Thanos PK, Michaelides M, Umegaki H, et al: D2R DNA transfer into the nucleus accumbens attenuates cocaine self-administration in rats. *Synapse* 2008;62:481-486
97. Thanos PK, Rivera SN, Weaver K, et al: Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: effects on ethanol drinking. *Life Sci* 2005;77:130-139
98. Casey KF, Benkelfat C, Cherkasova MV, et al: Reduced dopamine response to amphetamine in subjects at ultra-high risk for addiction. *Biol Psychiatry* 2014;76:23-30
99. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999;156:1440-1443

100. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* 2002;46:79-82
101. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, et al: High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: Possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:999-1008
102. Schneider S, Peters J, Bromberg U, et al: Risk taking and the adolescent reward system: A potential common link to substance abuse. *Am J Psychiatry* 2012;169:39-46
103. Knutson B, Gibbs SE: Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:813-822
104. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, et al: Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* 2008;28:14311-14319
105. Peters J, Bromberg U, Schneider S, et al: Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am J Psychiatry* 2011;168:540-549
106. Schultz W: Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 2006;57:87-115
107. Wise RA: Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008;14:169-183
108. de Wit H: Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addict Biol* 2009;14:22-31
109. Evenden JL: Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:348-361
110. Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, et al: Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1334-1345
111. Bickel WK, Jarmolowicz DP, Mueller ET, et al: Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;221:361-387
112. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW: Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 2011;69:680-694
113. Leeman RF, Potenza MN: Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: A focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:469-490
114. Bechara A, Dolan S, Hindes A: Decision-making and addiction (part II): Myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40:1690-1705
115. Bickel WK, Miller ML, Yi R, et al: Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug Alcohol Depend* 2007;90(suppl 1):S85-S91
116. Chambers RA, Potenza MN: Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J Gambl Stud* 2003;19:53-84
117. Izquierdo A, Jentsch JD: Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:607-620
118. Richards JB, Sabol KE, de Wit H: Effects of methamphetamine on the adjusting amount procedure, a model of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:432-439
119. Dallery J, Locey ML: Effects of acute and chronic nicotine on impulsive choice in rats. *Behav Pharmacol* 2005;16:15-23
120. Belin D, Belin-Rauscent A, Everitt BJ, et al: In search of predictive endophenotypes in addiction: Insights from preclinical research. *Genes Brain Behav* 2016;15:74-88
121. Poulos CX, Le AD, Parker JL: Impulsivity predicts individual susceptibility to high levels of alcohol self-administration. *Behav Pharmacol* 1995;6:810-814
122. Perry JL, Carroll ME: The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200:1-26
123. Perry JL, Larson EB, German JP, et al: Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:193-201
124. Belin D, Mar AC, Dalley JW, et al: High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 2008;320:1352-1355
125. Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, et al: Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* 2008;63:301-308
126. Oberlin BG, Albrecht DS, Herring CM, et al: Monetary discounting and ventral striatal dopamine receptor availability in nontreatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:2207-2216
127. Buckholz JW, Treadway MT, Cowan RL, et al: Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* 2010;329:532
128. Kim JH, Son YD, Kim HK, et al: Dopamine D(2/3) receptor availability and human cognitive impulsivity: A high-resolution positron emission tomography imaging study with [(1)(1)C]raclopride. *Acta Neuropsychiatrica* 2014;26:35-42
129. Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, et al: Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *NeuroImage* 2007;36:153-166
130. Reeves SJ, Polling C, Stokes PR, et al: Limbic striatal dopamine D2/3 receptor availability is associated with non-planning impulsivity in healthy adults after exclusion of potential dissimulators. *Psychiatry Res* 2012;202:60-64
131. Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, et al: Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage* 2005;25:868-876
132. Weiland BJ, Heitzeg MM, Zald D, et al: Relationship between impulsivity, prefrontal anticipatory activation, and striatal dopamine release during rewarded task performance. *Psychiatry Res* 2014;223:244-252
133. Caravaggio F, Fervaha G, Chung JK, et al: Exploring personality traits related to dopamine D2/3 receptor availability in striatal subregions of humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:644-652
134. Caprioli D, Hong YT, Sawiak SJ, et al: Baseline-dependent effects of cocaine pre-exposure on impulsivity and D2/3 receptor availability in the rat striatum: Possible relevance to the attention-deficit hyperactivity syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1460-1471
135. Jupp B, Caprioli D, Saigal N, et al: Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: Evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2013;37:1519-1528
136. Czoty PW, Gage HD, Nader MA: Differences in D2 dopamine receptor availability and reaction to novelty in socially housed male monkeys during abstinence from cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;208:585-592
137. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al: Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Mol Psychiatry* 2013;18:1025-1033
138. Salamone JD, Correa M, Farrar A, et al: Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:461-482
139. Nowend KL, Arizzi M, Carlson BB, et al: 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* 2001;69:373-382
140. Zhang M, Balmadrid C, Kelley AE: Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci* 2003;117:202-211
141. Kelley AE, Delfs JM: Dopamine and conditioned reinforcement. I. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103:187-196
142. Wirtshafter D, Stratford TR: Evidence for motivational effects elicited by activation of GABA-A or dopamine receptors in the nucleus accumbens shell. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96:342-346
143. Cagniard B, Balsam PD, Brunner D, et al: Mice with chronically elevated dopamine exhibit enhanced motivation, but not learning, for a food reward. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1362-1370
144. Bello EP, Mateo Y, Gelman DM, et al: Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D2 autoreceptors. *Nat Neurosci* 2011;14:1033-1038

145. Treadway MT, Buckholz JW, Cowan RL, et al: Dopaminergic mechanisms of individual differences in human effort-based decision-making. *J Neurosci* 2012;32:6170-6176
146. Tomer R, Goldstein RZ, Wang GJ, et al: Incentive motivation is associated with striatal dopamine asymmetry. *Biol Psychol* 2008;77:98-101
147. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn JH, et al: Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Mol Psychiatry* 2011;16:1147-1154
148. Higgins ST, Sigmon SC, Wong CJ, et al: Community reinforcement therapy for cocaine-dependent outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1043-1052
149. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N, et al: Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Hum Genet* 2012;131:803-822
150. Comings DE, Blum K: Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-341
151. Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, et al: The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:75-85
152. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, et al: Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-296
153. Thompson J, Thomas N, Singleton A, et al: D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: Reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484
154. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, et al: The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260
155. Clarke TK, Weiss AR, Ferraro TN, et al: The dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 is associated with opioid addiction. *Ann Hum Genet* 2014;78:33-39
156. Levran O, Peles E, Randesi M, et al: Dopaminergic pathway polymorphisms and heroin addiction: Further support for association of CSNK1E variants. *Pharmacogenomics* 2014;15:2001-2009
157. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, et al: A DRD2 and ANKK1 haplotype is associated with nicotine dependence. *Psychiatry Res* 2012;196:285-289
158. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, et al: Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:773-784
159. Bierut LJ, Agrawal A, Bucholz KK, et al: A genome-wide association study of alcohol dependence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5082-5087
160. Wang KS, Liu X, Zhang Q, et al: A meta-analysis of two genome-wide association studies identifies 3 new loci for alcohol dependence. *J Psychiatr Res* 2011;45:1419-1425
161. Nielsen DA, Ji F, Yuferov V, et al: Genome-wide association study identifies genes that may contribute to risk for developing heroin addiction. *Psychiatr Genet* 2010;20:207-214
162. Drgon T, Johnson CA, Nino M, et al: "Replicated" genome wide association for dependence on illegal substances: Genomic regions identified by overlapping clusters of nominally positive SNPs. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2011;156:125-138
163. Drgon T, Zhang PW, Johnson C, et al: Genome wide association for addiction: replicated results and comparisons of two analytic approaches. *PloS One* 2010;5:e8832
164. Agrawal A, Lynskey MT, Hinrichs A, et al: A genome-wide association study of DSM-IV cannabis dependence. *Addict Biol* 2011;16:514-518
165. Hart AB, Kranzler HR: Alcohol dependence genetics: Lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:1312-1327
166. Renthal W, Nestler EJ: Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Mol Med* 2008;14:341-350
167. Morrow JD, Fligel SB: Neuroscience of resilience and vulnerability for addiction medicine: From genes to behavior. *Prog Brain Res* 2016;223:3-18
168. Kim P, Choi CS, Park JH, et al: Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *J Neurosci Res* 2014;92:658-670
169. Byrnes JJ, Johnson NL, Carini LM, et al: Multigenerational effects of adolescent morphine exposure on dopamine D2 receptor function. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;227:263-272
170. Deminiere JM, Piazza PV, Guegan G, et al: Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992;586:135-139
171. Henry C, Guegant G, Cador M, et al: Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995;685:179-186
172. Kippin TE, Szumlinski KK, Kapasova Z, et al: Prenatal stress enhances responsiveness to cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:769-782
173. Blanc G, Herve D, Simon H, et al: Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurons in rats after long-term isolation. *Nature* 1980;284:265-267
174. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, et al: Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci* 2004;19:1863-1874
175. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, et al: Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride. *J Neurosci* 2004;24:2825-2831
176. Martinez D, Orlowska D, Narendran R, et al: Dopamine type 2/3 receptor availability in the striatum and social status in human volunteers. *Biol Psychiatry* 2010;67:275-278
177. Wiers CE, Shokri-Kojori E, Cabrera E, et al: Socioeconomic status is associated with striatal dopamine D2/D3 receptors in healthy volunteers but not in cocaine abusers. *Neurosci Lett* 2016;617:27-31
178. Jupp B, Murray JE, Jordan ER, et al: Social dominance in rats: Effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine receptor binding and content in the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:579-589
179. Foley TE, Fleshner M: Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: Implications for central fatigue. *Neuromolecular Med* 2008;10:67-80
180. Robertson CL, Ishibashi K, Chudzynski J, et al: Effect of exercise training on striatal dopamine D2/D3 receptors in methamphetamine users during behavioral treatment. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1629-1636
181. Gallego X, Cox RJ, Funk E, et al: Voluntary exercise decreases ethanol preference and consumption in C57BL/6 adolescent mice: Sex differences and hippocampal BDNF expression. *Physiol Behav* 2015;138:28-36
182. Lynch WJ, Piehl KB, Acosta G, et al: Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2010;68:774-777
183. Smith MA, Pitts EG: Access to a running wheel inhibits the acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;100:237-243
184. Zlebnik NE, Anker JJ, Carroll ME: Exercise to reduce the escalation of cocaine self-administration in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;224:387-400
185. Beiter RM, Peterson AB, Abel J, et al: Exercise during early, but not late abstinence, attenuates subsequent relapse vulnerability in a rat model. *Transl Psychiatry* 2016;6:e792
186. Sobieraj JC, Kim A, Fannon MJ, et al: Chronic wheel running-induced reduction of extinction and reinstatement of methamphetamine seeking in methamphetamine dependent rats is associated with reduced number of periaqueductal gray dopamine neurons. *Brain Struct Funct* 2016;221:261-276
187. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, et al: Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1622-1644
188. Henchoz Y, Dupuis M, Deline S, et al: Associations of physical activity and sport and exercise with at-risk substance use in young men: a longitudinal study. *Prev Med* 2014;64:27-31

189. Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G: The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: A systematic review. *Addiction* 2007;102:534-543
190. Van Rensburg KJ, Taylor A, Hodgson T: The effects of acute exercise on attentional bias towards smoking-related stimuli during temporary abstinence from smoking. *Addiction* 2009;104:1910-1917
191. Reyes TM: High-fat diet alters the dopamine and opioid systems: Effects across development. *Int J Obes Suppl* 2012;2:S25-S28
192. Adams WK, Sussman JL, Kaur S, et al: Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling—Two markers of addiction vulnerability. *Eur J Neurosci* 2015;42:3095-3104
193. Chalon S: Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:259-269
194. Bondi CO, Taha AY, Tock JL, et al: Adolescent behavior and dopamine availability are uniquely sensitive to dietary omega-3 fatty acid deficiency. *Biol Psychiatry* 2014;75:38-46
195. McNamara RK, Nandagopal JJ, Strakowski SM, et al: Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: Towards a clinical staging model. *CNS Drugs* 2010;24:983-996
196. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, et al: Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;126:303-311
197. Le-Niculescu H, Case NJ, Hulvershorn L, et al: Convergent functional genomic studies of omega-3 fatty acids in stress reactivity, bipolar disorder and alcoholism. *Transl Psychiatry* 2011;1:e4