



Rôle des afférences thalamiques au noyau accumbens dans les comportements motivés chez le rat.

Mehdi Sicre

► To cite this version:

Mehdi Sicre. Rôle des afférences thalamiques au noyau accumbens dans les comportements motivés chez le rat.. Neurobiologie. Aix Marseille Université, 2021. Français. NNT : . tel-03287053

HAL Id: tel-03287053

<https://theses.hal.science/tel-03287053>

Submitted on 15 Jul 2021

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

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

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 25 mars 2021 par

Mehdi SICRE

Rôle des afférences thalamiques au noyau accumbens dans les comportements motivés chez le rat

Composition du jury :

Discipline Biologie santé	• Etienne COUTUREAU	Rapporteur
	• INCIA, Bordeaux	
Spécialité Neurosciences	• Nicolas MALLET	Rapporteur
	• IMN, Bordeaux	
École doctorale ED 62 – Science de la vie et de la santé	• Véronique COIZET	Examinatrice
	• GIN, Grenoble	
Laboratoire/Partenaires de recherche Laboratoire de neurosciences cognitives UMR 7291	• Paul APICELLA	Examineur
	• INT, Marseille	
	• Ingrid BETHUS	Invitée
	• IMPC, Nice	
	• Salah EL MESTIKAWY	Invité
	• McGill, Montréal	
	• Frédéric AMBROGGI	Directeur de thèse
	• LNC, Marseille	
	• Bruno POUCET	Co-directeur de thèse
	• LNC, Marseille	

Remerciements

Je voudrais tout d'abord à adresser mes remerciements aux membres du jury, qui me font l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je tiens à remercier les **Dr Étienne Coutureau** et **Dr Nicolas Mallet** d'avoir accepté d'évaluer ce travail en qualité de rapporteur, et **Dr Veronique Coizet** et **Dr Paul Apicella** en qualité d'examineur. Je remercie également les membres invités : le **Dr Ingrid Bethus** et le **Dr Salah El Mestikawy** d'accepter de participer à la discussion de ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le **Dr Frédéric Ambroggi**. Fred merci pour ton soutien inconditionnel pendant ces trois années. Merci pour ta confiance, ton écoute et ces conversations passionnées et passionnantes. Durant ces trois années, tu as mis toutes les chances de mon côté pour me donner le meilleur élan possible dans le monde de la recherche. Je t'en suis extrêmement reconnaissant. Quelles que soient les situations, tu as su te montrer disponible et à l'écoute. Merci de m'avoir donné bien plus que ce que l'on attend d'un directeur de thèse. J'ai énormément appris à tes côtés, à gagner aussi en autonomie, confiance dans mon travail. Tu m'as toujours donné les moyens pour réaliser ce que j'entreprends en restant en soutien quand j'avais besoin de toi. Mille merci.

Je tiens aussi à remercier le **Dr Bruno Poucet** pour avoir accepté la codirection de cette thèse pendant qu'il était directeur du laboratoire. Merci Bruno, pour ton aide, mais aussi pour la chaleur et bienveillance que tu as su faire régner dans le labo en tant que directeur.

Un grand merci au **Dr Julie Meffre** pour son aide tout au long de ces trois années. Merci Julie, pour tout ce que tu m'as appris depuis mes premiers balbutiements en master jusqu'à aujourd'hui. Merci aussi pour ta bonne humeur au quotidien et les nombreux et précieux coups de main.

Merci aussi au directeur actuel du laboratoire **Dr Thierry Hasbroucq** et à la direction du laboratoire de mettre un maximum de choses en place pour continuer à travailler dans de bonnes conditions malgré les difficultés dues la crise sanitaire de cette dernière année.

Je n'oublie pas l'ensemble du personnel technique et administratif du labo, plus particulièrement ceux que j'ai eu l'occasion de côtoyer au quotidien : Élodie, Jérôme, Jean-Luc, Édouard, Luciana, Angélique, Simon, Loïc et Didier. Pour n'oublier personne, je tiens à remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce projet.

Merci à l'ensemble des doctorants du LNC et LNSCSCIA, LNC maintenant. Mes collègues de bureau : Estelle, Caroline, Mariama, Nada et Emna.

Et mention spéciale pour les doctorants du groupe LNC la S : **Alia**: Miss Liban, Alia Nakamura, Mia... Ces surnoms résonnent pour moi comme ces belles années que l'on a passées ensemble. Nos échéances arrivent à terme ensemble, je te souhaite

que de belles choses à venir. **Aurélie** : Dr Grandjean ou Katchoin pour les intimes. Merci pour ce que tu es. Ah... et désolé de t'avoir refilé le covid à un mois de ta soutenance, le petit train nous attend toujours. Celui qui nous amène à la mairie aussi. **Élie** : Si tu veux partir vivre au Revest, je comprends, mais je ne te suivrais pas. Par contre, si tu veux on peut monter au deuxième étage checker si ça bouge. Merci pour tous ces moments et tous ces mégots. **Lauriane** : Entre broderie et apéro, mon facies adéno-indien a toujours apprécié tes compliments. Merci pour ta gentillesse et ta douceur au quotidien, tu sais être là quand il le faut. **Gab** : Je te dois toujours une bière il me semble, merci pour les coups de main non négligeables que tu m'as rendus en TP. Et un gros m**** pour ta thèse. **Sarah** : Ah Sarah... tu donnes sans retour, merci pour ces innombrables aides quotidiennes. Je te souhaite de magnifiques années de postdoc dans cette belle ville de Montréal. Nous nous recroiserons là-bas sans aucun doute. **Sonia** : Nos balades de confinés resteront de doux moments pendant ces temps perturbés. Ta joie, ton enthousiasme et ta bonne humeur ont été très appréciables au cours de ces années. **Morgane** : Collègue de master jusqu'en fin de thèse. Nos parcours se sont suivis dans cette belle aventure. Je te souhaite un maximum de réussite. **Marie** : Bravo Dr Fabre. Il serait temps d'emménager à Marseille. D'ici là j'espère venir vous voir à la campagne. **Alexis** : A nos soirées berlinoises et au chouchou de Molly Nilson. Éclate-toi bien à SF. **Jean Yves** : Même avec un prénom de vieux, tu n'as jamais été aussi jeune. A nos repas du samedi. Je te souhaite une belle fin de thèse remplie de cellules de « pantalon ». Je remercie aussi l'ensemble des nouveaux doctorants qui ont participé à ce climat chaleureux et relativement festif.

Je remercie le **Dr Marc Maresca** et le **Dr Florence Cayetanot**, tous deux vous avez acceptés de m'ouvrir les portes de vos laboratoires alors que je commençais à peine mon parcours universitaire. Merci d'avoir su éveiller en moi cette curiosité scientifique et ce goût pour la recherche. Je souhaite aussi remercier mes directeurs de stage de master II, **Dr David Robbe** et **Pr Pierre-Paul Rompré** qui m'ont aidé à en arriver là aujourd'hui.

J'en arrive à mes nombreux colocs avec qui j'ai partagé ces trois années : Marion, Laureen, Amandine, Pierre B, Pierre G, Arthur, Sydney, Antho, Laura, Lucie, Laurent. Merci pour ces magnifiques moments de vie et ces très belles rencontres. Merci Margaux pour ton amour, ton soutien et ces belles années à tes côtés.

Je finirai par un remerciement tout particulier à ma famille, si chère à mes yeux. Un grand merci à mes parents qui m'ont toujours encouragé et aidé dans mes choix. Merci d'être tout simplement mes parents. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. À votre générosité, votre aide, votre tendresse, votre amour qui sont inestimables. Vous avez été en support tout au long de cette thèse, extrêmement attentifs à mes besoins, mes galères, mes joies. Encore une fois merci.

Pour terminer, j'ai également une pensée pour mes deux grands-mères, mamie Kenza et Mamie Jo, mais aussi pour Rita et Guillaume qui suivent cette thèse de près, mais de loin. Merci pour votre soutien et de m'avoir apporté cet environnement stimulant.

Sommaire

Sommaire

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des illustrations

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Différents concepts définissant la motivation

1.1. Évolution du concept de motivation	18
1.1.1. Homéostasie et « drive »	18
1.1.2. Intégration des stimuli extérieurs	21
1.1.3. Modèle de Bolles - Bindra – Toates.....	22
1.1.4. Motivation incitative	23
1.2. Les différentes composantes de la motivation et leurs substrats anatomiques.	24
1.2.1. Circuit de la récompense.....	24
1.2.2. Dopamine et motivation	27
1.2.2.1. Désir ou plaisir ?	27
1.2.2.2. Dopamine, renforcement et apprentissages	30
1.2.3 Comportements dirigés vers un but ou habituels.....	34

CHAPITRE II : Organisation morpho fonctionnelle du noyau accumbens.

2.1 Core et le Shell du noyau accumbens.....	38
2.2 Le NAc, une structure au sein des ganglions de la base	39
2.3 Voie directe et indirecte dans le Core et le Shell	41
2.4. Populations de neurones dans le NAc	44
2.4.1. Les neurones épineux moyens	45
2.4.2. Projections des NEMs et position au sein du circuit des GGB.....	47
2.4.3. Les interneurones gabaergiques	49
2.4.3.1. Fast spiking interneurons	49
2.4.3.2. Les interneurones à bas seuil	50
2.4.3.3. Les interneurones NPY-NGF	50
2.4.3.4. Les interneurones NPY-PLTS.....	52
2.4.3.5. Autres interneurones gabaergiques.....	52
2.4.4. Les interneurones cholinergiques	52
2.5. Rôle du NAc et de ses sous-régions dans le contrôle du comportement	57
2.5.1. Processus motivationnels sous-tendus par le NAc.....	57

2.5.2. Activité électrophysiologique des neurones du NAc dans les comportements motivés	60
2.6. Afférences au noyau accumbens	63
2.6.1. Afférence dopaminergique :	64
2.6.2. Cortex préfrontal.....	67
2.6.3. Afférences de l'amygdale.....	69
2.6.4. Afférences de l'hippocampe	71
2.6.4.1 Hippocampe ventral	71
2.6.4.2 L'Hippocampe dorsal.....	72
2.7. Intérêt récent pour les afférences thalamiques au noyau accumbens	75

CHAPITRE III : Afférences thalamiques sur le noyau accumbens

3.1. Noyau paraventriculaire du thalamus	76
3.1.1. Anatomie.....	76
3.1.2. Connectivité	76
3.1.3. Rôle fonctionnel du PVT.....	77
3.2. Noyau parafasciculaire du thalamus	81
3.2.1. Anatomie du noyau parafasciculaire.....	81
3.2.2. Connectivité du Pfn	82
3.2.2. Connectivité avec le striatum.....	83
3.2.3 Rôle fonctionnel du Pfn.....	87

Objectifs de Thèse :	91
----------------------------	----

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.Comportement	97
1.1 Considérations éthiques et justification du modèle d'étude.	97
1.2 Tâches comportementales.	99
1.2.1 Tâche de recherche de récompense guidée par des stimuli.....	99
1.3 Évaluation comportementale de la motivation.....	101
2. Électrophysiologie <i>in-vivo</i>	102
2.1 Principes de l'électrophysiologie.....	102
2.2 Électrodes.....	103
2.3 Enregistrements extra cellulaires.....	103
2.3 Enregistrements extra cellulaires.....	105
2.4 Analyse du signal.....	105
2.5 Histologie.....	106
3. Optogénétique.....	106
3.1 Construction virale et opsines utilisées	106

3.2 Dispositif expérimental.....	107
3.3 Histologie et marquage cellulaire.....	107
RESULTATS.....	109
ARTICLE. 1	111
ARTICLE.2	125
ARTICLE. 3	149
DISCUSSION	
1. Discussion générale	173
1.1 Processus impliqués dans la tâche comportementale	173
1.2 Manipulation pharmacologique du Core du Nac et intégration de stimuli aux propriétés différentes.....	175
1.3 Implication dans des pathologies de la motivation.	176
1.4 Réponses électrophysiologiques du NAcC à différents types de stimuli.	178
1.5. Intégration des informations intéroceptives par le NAc dans la recherche de récompense alimentaire.....	180
1.6. Implication dans les troubles de la prise alimentaire	183
1.7 Codage de la motivation par les neurones du NAcC	183
1.8. Noyau parafasciculaire du thalamus et activité des MOTIV-.....	186
Perspectives.....	188
REFERENCES	

Résumé

Humain et animaux sont des êtres motivés. Dans un monde aux ressources limitées, nous réalisons en permanence des actions permettant d'atteindre les buts que nous nous sommes fixés. En premier lieu, il est nécessaire de maintenir l'homéostasie en cherchant de la nourriture, de l'eau ou un abri. Le concept de motivation ne se réfère pas directement à ces actions, mais aux processus qui vont augmenter la probabilité de les réaliser. Toutefois, pour guider ces actions motivées, nous avons besoin d'intégrer des stimuli environnementaux qui nous renseignent sur la possibilité d'obtenir des récompenses.

Le noyau accumbens (NAc), partie ventrale du striatum au sein du système des ganglions de la base, est un maillon important dans les processus qui motivent les actions et qui nous permettent d'atteindre nos objectifs, en particulier quand ceux-ci sont guidés par des stimuli prédictifs. Cependant, les stimuli ont deux types de propriétés. D'une part, ils nous incitent à nous engager dans l'action et d'autre part, nous donnent des instructions sur le type d'action à réaliser afin d'atteindre l'objectif fixé.

Dans ce travail de thèse, nous avons en premier lieu cherché à comprendre l'implication du NAc dans la prise en compte de stimuli aux propriétés incitatives et instructives. Pour cela, nous avons manipulé et enregistré les neurones de cette structure, chez des rats effectuant une tâche de GO/NOGO guidée par ces deux types de stimuli. Nous avons observé que l'inactivation pharmacologique du NAc réduisait l'engagement dans l'action en réponse au stimulus incitatif, mais n'affectait pas la capacité à répondre correctement aux stimuli instructifs. Nous avons observé de plus fortes excitations aux stimuli incitatifs qu'instructifs. De plus, ces neurones présentaient des excitations aux stimuli incitatifs dépendantes de la motivation de l'animal. Nous avons appelé cette population : MOTIV+. À l'inverse, nous avons observé une seconde population de neurones s'activant en réponse au stimulus incitatif uniquement lorsque l'animal ne s'engageait pas dans l'action. Nous avons appelé ces neurones MOTIV-. Nous avons par la suite montré que la population MOTIV+ est majoritairement constituée par des neurones de projection épineux moyens tandis que la population MOTIV- était fortement enrichie en interneurones, notamment cholinergiques.

Dans un second travail, nous avons cherché à déterminer comment les informations de satiété pouvaient moduler la motivation en réponse à des stimuli incitatifs prédisant des récompenses alimentaires. Le noyau paraventriculaire du thalamus (PVT) projette fortement au NAc et reçoit des afférences orexinergiques de l'hypothalamus latéral, qui joue un rôle central dans l'intégration des informations métaboliques. Nous avons observé que, chez des rats à satiété, la stimulation du PVT, par optogénétique et par injection locale d'orexine, était suffisante pour rétablir les excitations des neurones MOTIV+ ainsi que l'engagement dans l'action en réponse au stimulus incitatif.

Le noyau parafasciculaire du thalamus (Pfn) projette au NAc et synapse préférentiellement sur les interneurones cholinergiques. Dans une troisième étude, nous avons cherché à déterminer si l'activité neuronale du Pfn pouvait expliquer les réponses des neurones MOTIV- du NAc. Nous avons enregistré l'activité des neurones du Pfn en réponse à des stimuli incitatifs dans une tâche de recherche de récompense. Nous avons ainsi observé un encodage bidirectionnel de la motivation avec des profils MOTIV+ et MOTIV-. Le déroulement temporel des réponses du Pfn suggère qu'effectivement l'activité de neurones MOTIV- dans le Pfn pourraient être responsable de celle des neurones MOTIV- du NAc. Ainsi, cette structure pourrait jouer un rôle attentionnel important en inhibant les stimuli non reliés aux besoins que l'animal cherche à satisfaire. L'ensemble de ces travaux a permis d'apporter un éclairage nouveau sur la manière dont le NAc intègre des informations extéroceptives, mais aussi intéroceptives afin de moduler le niveau motivationnel.

Abstract

Humans and animals are motivated beings. In world where resources are limited, we constantly perform actions to reach the goals we set to ourselves. In the first place, we need to maintain homeostasis by searching food, water or shelter. The concept of motivation does not directly refer to these actions, but to the processes that augment the probability to perform them. Nonetheless, orienting these actions require to integrate environmental stimuli that inform us on the possibility to obtain rewards.

The nucleus accumbens (NAc), the ventral part of the striatum, belongs to the basal ganglia system and is an essential element involved in the processes motivating the actions that allow to reach our goals, especially when they are guided by predictive stimuli. However, stimuli have two distinct types of properties. First, they incentivize our actions and second, they give us instructions about the specific actions to perform to reach the selected goal.

In this PhD work, we first sought to understand the implication of the NAc in incentive and instructive stimuli processing. We manipulated and recorded NAc neurons in rats performing a GO/NOGO task involving these two types of stimuli. We observed that pharmacologically inactivating the NAc reduced the engagement in action in response to incentive stimuli but had no effect in the rats 'ability to correctly respond to instructive stimuli. We observed stronger excitations to the incentive than the instructive stimuli. Moreover, these neurons displayed incentive stimuli-evoked excitations that depended on the motivational level of the animal. We called these neurons MOTIV+. Conversely, we observed a second population of neurons specifically activated by the incentive stimuli to which the animals did not engage in action in response to them. We called these neurons MOTIV-. We then showed that the population of MOTIV+ neurons was mostly made of medium spiny projection neurons while MOTIV- neurons were highly enriched in cholinergic interneurons.

In a second study, we sought to determine how satiety information modulated motivation instantiated by incentive stimuli. The paraventricular nucleus of the thalamus (PVT) strongly projects to the NAc and receives orexin inputs from the lateral hypothalamus, a central player in the integration of metabolic information. We observed that in sated rats, PVT stimulation either with optogenetic or with local orexin injections was sufficient to restore excitations of MOTIV+ neurons and the engagement in actions in response to the incentive stimulus.

The parafascicular nucleus of the thalamus (Pfn) projects to the NAc and synapses preferentially onto cholinergic interneurons. In a third study, we sought to determine whether Pf neuronal activity could explain MOTIV- neuronal activity in the NAc. We recorded Pf neurons in response to incentive stimuli in a reward-seeking task. We observed a bidirectional encoding of motivation with MOTIV+ and MOTIV- profiles. The temporal dynamic of Pf responses suggests that Pf MOTIV- neuronal responses could indeed be responsible for that found NAc MOTIV- neurons. Thus, this structure could play an important attentional role by inhibiting the stimuli that are not pertinent to the need the animal seeks to satisfy. Together, this work allowed to bring a new light on how the NAc integrates exteroceptive but also interoceptive information to modulate the level of motivation.

Liste des abréviations

ABL	Amygdale basolatérale
AC	Adénylate cyclase
ACh	Acétylcholine
AMPA	Acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) propanoïque
ATV	Aire tegmentale ventrale
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CIL	Cortex infralimbique
CM-Pfn	Complexe du noyau centro-médian et du noyau parafasciculaire
CPF	Cortex préfrontal
DA	Dopamine
DLS	Striatum dorso latéral
DMS	Striatum dorso médian
DS	Stimulus discriminatif
EP	Noyau entopédonculaire
EPR	Erreur de prédiction de la récompense
EPSP	Potentiel post-synaptique exciteur
FR	Fixed ratio
FSI	Fast spiking interneuron
GPe	Globus pallidus externe
GPI	Globus pallidus interne
Hd	Hippocampe dorsal
Hv	Hippocampe ventral
HIS	Hybridation <i>in situ</i>
IC	Interneurone cholinergique
IPSP	Potentiel post-synaptique inhibiteur
LTSI	Low threshold spiking interneuron
LLF	Long Latency Facilitation
MD	Thalamus médio dorsal
MFB	Medial forebrain bundle
NAC	Noyau Accumbens
NACc	Core du Noyau Accumbens
NACs	Shell du Noyau Accumbens
NEM	Neurone épineux moyen
NTS	Noyau subthalamique
NPY	Neuropeptide Y
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NS	Stimulus neutre
Pfn	Noyau parafasciculaire du thalamus
PVT	Noyau paraventriculaire du thalamus
SNr	Substance noire réticulée
SNc	Substance noire compacte
SLF	Short Latency Facilitation
TAN	Tonically active neuron

TH	Tyrosine hydroxylase
VM	Mésencéphale ventrale
VP	Pallidum ventral

Liste des illustrations

Figure.1 : Représentation de différents stimuli et des réactions comportementales qu'ils peuvent induire.

Figure.2 : Model de Bindra – Toates– Bolles (1986).

Figure.3 : Autostimulation intracérébrale chez le rongeur.

Figure.4 : Ensemble réactions orofaciales conservées chez les espèces liées à la présence de stimuli plaisants ou aversifs.

Figure.5 : Comportement électrophysiologique des neurones dopaminergiques.

Figure.6 : Représentation du *Core* et du *Shell* du noyau accumbens sur des schémas de coupes coronales de rats.

Figure.7 : Topographie des projections corticales sur l'ensemble du striatum.

Figure.8 : Voie directe et indirecte dans le *Core* et le *Shell* du noyau accumbens

Figure.9 : Populations neuronales et connectivité interne du striatum.

Figure.10 : Schéma représentant les deux grandes familles de récepteur à la dopamine et leur couplage opposé avec l'adénylate cyclase.

Figure.11 : Ancien et nouveau modèle de la connectivité efférente du noyau accumbens dans les ganglions de la base.

Figure.12 : Description anatomique et des propriétés électrophysiologiques des interneurones NPY-NGF et NPY-PLTS.

Figure.13 : Identification électrophysiologique des interneurones cholinergiques striataux.

Figure.14 : Effet d'une activation optogénétique des interneurones cholinergiques sur le comportement de décharge des neurones épineux moyens du noyau accumbens.

Figure.15 : Design expérimental d'une tâche comportementale de discrimination de stimuli auditifs.

Figure.16 : Différence d'activité dans le Core et le Shell du NAc et effets comportementaux de leur inactivation pharmacologique respective.

Figure.17 : Variation moyenne de l'activité des neurones dopaminergiques et cholinergiques chez le singe en réponse à un stimulus visuel et en réponse à une récompense.

Figure.18 : Organisation du cortex préfrontal chez le rat.

Figure.19 : Activité électrophysiologique de l'amygdale basolatérale et du noyau accumbens dans une tâche de recherche de récompense.

Figure.20 : Projections de l'hippocampe ventral sur les différents territoires du noyau accumbens.

Figure.21 : L'activation des afférences du noyau paraventriculaire antérieur dans le noyau accumbens par optogénétique diminue la recherche de récompenses et induit une aversion pour l'emplacement dans lequel sont délivré les stimulations.

Figure.22 : L'activation des afférences du noyau paraventriculaire du thalamus dans le noyau accumbens par optogénétique est suffisante pour induire des comportements d'autostimulation.

Figure.23 : Évolution du nombre de publications contenant le terme « noyau parafasciculaire » de 1948 à nos jours.

Figure.24 : Caractéristiques électrophysiologiques des neurones glutamatergiques et GABAergiques qui composent le noyau parafasciculaire.

Figure.25 : Traçage des afférences du noyau parafasciculaire à destination du striatum.

Figure.26 : L'activation optogénétique du noyau parafasciculaire interrompt l'activité des interneurons à bas seuil par l'intermédiaire des interneurons cholinergiques.

Figure.27 : Réponse électrophysiologique des neurones du noyau parafasciculaire à des stimuli de modalités variables précédant des récompenses ou neutres.

Figure.28 : Distance phylogénétique entre les espèces et comparaison anatomique du cerveau humain et de rat.

Figure.29 : Tache comportementale faisant appel à un stimuli incitatif.

Figure.30 : Tache Go-NoGo faisant appel à des stimuli incitatifs et instructifs.

Figure.31 : Enregistrements électrophysiologiques.

Figure.32 : Capture d'écran du logiciel OfflineSorter. Séparation de l'activité de 4 neurones différents enregistrés sur une même électrode.

Figure.33 : Caractéristiques de l'opsine utilisée.

Figure.34 : Différentes composantes comportementales de la tâche de recherche de récompense guidée par un stimulus incitatif.

Figure.35 : Exemple représentatif de l'activité d'un neurone du Core du noyau accumbens en réponse à la présentation du stimulus incitatif.

Figure.36 : Circuit liant l'hypothalamus latéral au Core du noyau accumbens par l'intermédiaire du noyau paraventriculaire du thalamus.

Figure.37 : Réponses électrophysiologiques des neurones MOTIV+ et MOTIV- et identité cellulaire les composants.

Figure.38 : Réponses électrophysiologiques moyennes observées dans le Pfn en réponse à la présentation du stimulus incitatif

Figure.39 : Effet de la stimulation électrique du Pfn lors de la présentation d'un stimulus incitatif.

Figure.40 : Schéma représentatif de la manière dont les MOTIV- du Pfn pourraient refréner l'attention portée à des stimuli non pertinents pour satisfaire le but dans lequel l'animal est engagé.

Avant-propos :

Humains et animaux sont des êtres motivés. Quelle est cette force intérieure que l'on appelle la motivation ? Nous la côtoyons tous au quotidien et pourtant quand on nous demande d'en parler, sa définition n'est pas chose aisée. L'envie, le besoin, le plaisir, le désir, les buts sont des termes qui viennent rapidement à l'esprit. Mais de quoi se compose réellement cette force qui nous guide au quotidien, nous impose nos volontés et prend possession de nos désirs ? Elle qui nous amène parfois à nous dépasser ou plus modestement à assurer l'essentiel pour notre survie. Parler de motivation, c'est parler de ce que nous sommes, de ce que nous faisons, des choses de la vie qui rythment nos quotidiens. Parler de motivation, c'est comprendre à la fois ce qui nous met en mouvement, ce qui nous meut en tant qu'individu durant nos années de vie, mais aussi en tant qu'espèce, comprendre ce qui nous a amené à bâtir certains modèles de société pour répondre à des besoins aux origines les plus primitives. Sans motivation, la vie est fade, terne ; en témoignent les personnes souffrant de dépression. Une motivation trop orientée et nous sombrons dans l'impulsivité, la compulsivité ; l'addiction en est un exemple. Étudier la motivation c'est tenter de saisir cet équilibre subtil qui lie cérébralement nos désirs à nos actions, nos actions à des conséquences, et ces conséquences à des apprentissages.

Ce manuscrit n'a pas pour prétention de répondre à l'ensemble de ces questions, mais plutôt de tenter d'apporter un éclairage sur les différentes théories explicatives des comportements motivés et comment ces dernières nous ont amené à formuler les problématiques de nos recherches actuelles.

En particulier, comment notre vie, dans un monde aux ressources limitées, nous conduit à faire des choix ? Comment priorisons-nous nos besoins les plus urgents pour notre survie, au détriment d'autres besoins moins « urgents » ? Trouver de l'eau, de la nourriture, un abri, un partenaire sexuel ne peut se faire sans une connaissance du monde environnant. Comment le cerveau intègre-t-il ces informations pour décider de manière efficace ?

Dans ce manuscrit, nous investiguerons le rôle du noyau accumbens, structure clé dans les comportements motivés, dans l'intégration de stimuli externes (ex. : vue d'un partenaire sexuel) et internes à l'individu (ex. : sensation de faim) pour orienter les comportements vers des buts précis.

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Différents concepts définissant la motivation

1.1. Évolution du concept de motivation

L'étude de la motivation au cours des époques nous amène à visiter et revisiter de nombreuses théories explicatives. Encore aujourd'hui, il n'existe pas de définition univoque de la motivation, et, selon le champ d'études, son approche diffère grandement. En tant que jeune aspirant aux fonctions de neurobiologiste, dans ce mémoire, nous tenterons de garder une approche tournée fondamentalement vers la biologie, mais aussi avec une certaine transversalité pour y lier quelques aspects psychologiques indissociables à sa compréhension.

1.1.1. Homéostasie et « drive »

Dans un premier temps, la motivation peut être considérée comme une force essentielle qui nous permet de maintenir l'intégrité de notre corps en nous poussant à nous engager dans des actions dont le but est de remplir nos besoins physiologiques et maintenir ainsi ce que l'on appelle **l'homéostasie**.

Au 19^e siècle, Claude Bernard dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* définit pour la première fois le concept d'homéostasie. Selon ses mots, « *Chez tous les êtres vivants le **milieu intérieur**, qui est un véritable produit de l'organisme, conserve des rapports nécessaires d'échanges et d'équilibres avec le milieu cosmique extérieur* » (Bernard, 1865).

Ces notions seront reprises plus tard par Walter Cannon (Cannon, 1929) pour poser les jalons de la physiologie moderne, en décrivant, cette fois-ci, le fonctionnement précis des processus d'équilibre et de régulation du milieu interne. Ainsi, lorsqu'une variation est détectée, une réponse adaptée est déclenchée pour retrouver au plus vite la valeur de consigne, c'est-à-dire une valeur comprise dans un intervalle qui permet le bon fonctionnement de l'organisme.

De nombreux comportements motivés semblent répondre à une régulation de type homéostasique. On peut prendre pour exemple la recherche de nourriture et d'eau, de chaleur, ou plus artificiellement, la recherche de drogue. En effet, l'ensemble de ces comportements induits par un déficit, un « manque », vont motiver des actions pour y remédier.

Toutefois, à l'inverse de processus strictement homéostasiques, tels que la régulation de la glycémie, où une baisse de la teneur en glucose dans le sang induit des réponses compensatrices hormonales, les processus motivationnels de type homéostasique comme la faim et la soif ne nécessitent pas obligatoirement de variation au sens strict pour entraîner une réaction comportementale. En effet, nous pouvons observer des motivations anticipatoires sans modification directe de la valeur consigne. Prenons l'exemple de la soif ; après un repas salé, l'absorption intestinale du NaCl produit rapidement une hyperosmolarité sanguine, amenant certains centres nerveux à déclencher la sensation de soif. Tout cela se produit de manière anticipatoire, en prévision d'une excrétion rénale abondante, mais sans qu'il n'y ait toutefois d'hypovolémie (Johnson & Thunhorst, 1997). Il en est de même pour les repas journaliers, qui sont consommés sans qu'il n'y ait, pourtant, de baisse du taux de glucose ou nutriment dans le sang (Woods et al., 1998). Ces exemples soulignent que certains processus motivationnels peuvent sembler être régis de manière homéostasique sans l'être au sens strict de sa définition (Berridge, 2004).

En 1980, Robert Bolles va plus loin en affirmant que les comportements alimentaires ne sont aucunement régis de manière homéostasique. Il argumente, que la masse corporelle ne suit aucune valeur de consigne et que la faim ne peut donc être déclenchée par une variation de cette dernière. Selon lui, la motivation alimentaire serait influencée par des paramètres extérieurs comme la palatabilité et la disponibilité de la nourriture présente (R. W. Bolles, 1980), donnant ainsi une explication séduisante à l'épidémie d'obésité qui touche aujourd'hui notre société.

Au XXe siècle, le concept de « drive » se fait une place dans la littérature (Hull, 1943). On regroupe ainsi derrière ce terme l'ensemble des motivations physiologiques comme la faim, la soif, la motivation sexuelle, la recherche de chaleur, et bien d'autres. Le terme « drive » permet d'inclure l'ensemble des comportements régis par les règles de l'homéostasie. Toutefois, ce concept est plus puissant dans le sens où il permet, dans un premier temps, de simplifier l'explication de nombreux comportements motivés, mais aussi de faire des prédictions comportementales (FIGURE.1). En effet, avec un même « drive » nous pouvons simplifier un ensemble d'associations de type Stimulus-Réponse. Par exemple,

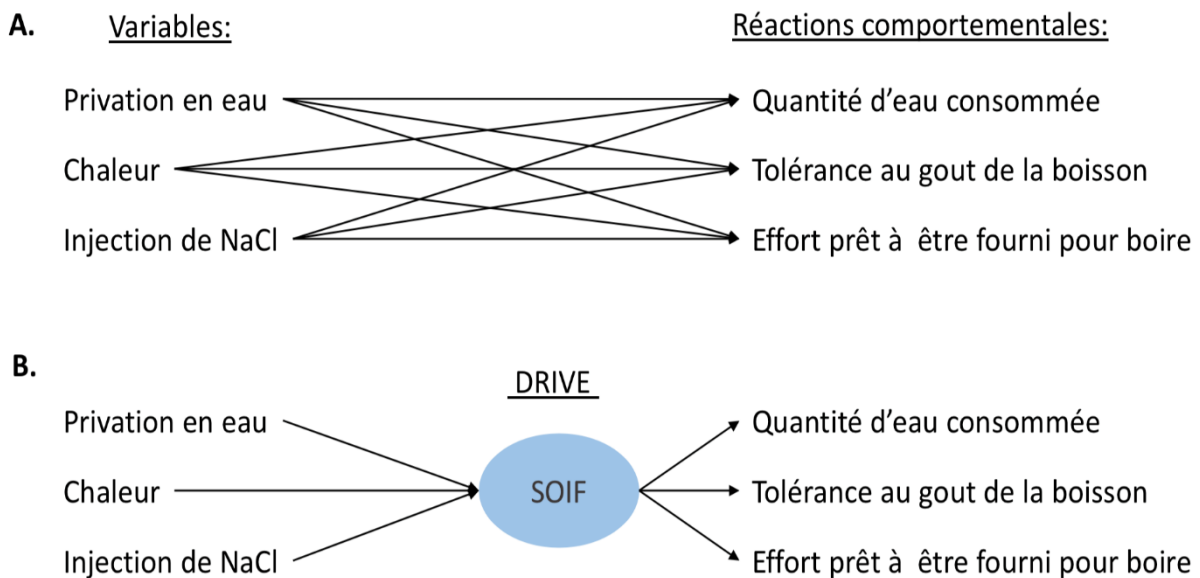


FIGURE. 1 : Représentation de différents stimuli et des réactions comportementales qu'ils peuvent induire. **A.** Représentation des associations de type Stimuli-Réponse. **B.** Intervention du concept de « drive » pour simplifier l'ensemble de ces associations. *Adapté de Berridge et al., 2004.*

plusieurs situations peuvent entraîner une consommation d'eau plus importante ; une privation en eau, manger des aliments secs, l'injection d'une solution de NaCl ou encore une forte chaleur entraînant une déshydratation. Par ailleurs, l'ensemble de ces situations peuvent aussi entraîner d'autres réponses pour satisfaire ce besoin, comme accepter de fournir un effort important pour obtenir de l'eau ou encore consommer une eau au goût désagréable. Ce besoin, ou « drive », qui relie l'ensemble de ces variables à des réponses comportementales possibles peut être ainsi simplifiée sous le terme « soif ». Alors, si une seule de ces situations apparaît, elle est susceptible d'entraîner l'ensemble ces des réponses comportementales.

Ainsi, le concept de « drive » semble être une manière efficace pour décrire les processus motivationnels internes à l'organisme. Toutefois, ces processus internes ne peuvent à eux seuls expliquer l'engagement d'un animal ou d'un individu dans un comportement. En effet, le monde extérieur est une source non négligeable stimuli qui vont amener à motiver des comportements vers des buts précis.

1.1.2. Intégration des stimuli extérieurs

En 1911, le psychologue américain Edward Thorndike, définit lors de ses recherches sur le comportement animal et humain, la « Loi de l'effet », première approche basée sur les associations comportementales qui fonderont le courant behavioriste. Selon ses mots, « *les actions accompagnées, ou suivies de près, par une « satisfaction », ou autre chose similaire, vont être plus étroitement liées à la situation qui les précède* » (Thorndike, 1911). La Loi de l'effet définit que si l'issue d'une action est « satisfaisante » alors elle aura tendance à être répétée. À l'inverse, si l'issue est « inconfortable », l'action aura tendance à être moins reproduite.

Ces notions fondamentales, plus tard reprises par Frédéric Skinner, aideront à l'élaboration du concept de conditionnement opérant. Ce dernier remplace les termes « satisfaisant » par récompense et « inconfortable » par punition. Skinner montre ainsi chez l'animal qu'un grand nombre d'apprentissages peuvent être créés via l'utilisation de ces punitions et récompenses (Skinner, 1951). L'association entre des stimuli et leurs conséquences semblent selon lui guider l'ensemble des comportements animaux. Toutefois, cette approche occulte intentionnellement l'ensemble des constructions psychologiques telles que les processus hédoniques et motivationnels. Ces associations de type stimulus-réponses sont toujours aujourd'hui à la base de nombreuses théories sur l'apprentissage, la mémoire et la motivation, mais sont complétées par des dimensions cognitives plus riches que la simple réaction réflexive induite par l'apparition de stimulus. En effet, si nous étions purement régis par des associations stimulus-réponse, comment expliquer qu'un même stimulus n'entraîne pas nécessairement les mêmes réponses selon l'état motivationnel et le contexte dans lequel se trouve l'animal ?

Certains stimuli peuvent avoir une valeur hédonique dans une certaine situation, qui n'est pas retrouvée dans d'autres. Michel Cabanac définit ce changement de valeur hédonique d'un stimulus par le terme **d'alliesthésie** (Cabanac, 1971). Selon ce dernier, « *un stimulus donné peut induire une sensation agréable ou désagréable selon l'état interne du sujet* ».

Cabanac illustre originellement ce concept avec l'exemple de la perception des sensations thermiques. L'application d'un stimulus chaud n'est pas plaisante, voire même, inconfortable les jours de grande chaleur. À l'inverse, ce même stimulus appliqué par un jour de grand froid

aura un effet beaucoup plus appréciable. Cabanac souligne aussi que la « *capacité d'un stimulus à devenir gratifiant ou punitif, en association avec une récompense ou une punition, est également un cas d'alliesthésie* », illustrant ainsi la valeur apprise que peuvent prendre certains stimuli (Cabanac, 1979).

1.1.3. Modèle de Bolles - Bindra – Toates

Dans les années 1970, Robert Bolles prend un virage différent des théories précédentes. Selon lui, les individus seraient motivés par des « attentes » désirables, ou en anglais, « *incentive expectancies* », et non par des besoins ou par la réduction de ces besoins. Selon lui ces attentes sont apprises. Si l'on prend un stimulus principal, à l'origine dénué de sens (un son ou une lumière), et qu'on le présente de manière répétée, suivi d'un stimulus secondaire ayant une valeur hédonique (nourriture appétissante), on crée ainsi un lien entre ces deux stimuli et l'apparition du premier provoque l'attente et le désir du second (R. C. Bolles, 1972). Ces associations reprennent très largement ce qui avait été décrit par Ivan Pavlov, cette fois-ci en y associant une valeur affective entre les stimuli et non plus seulement des aspects réflexifs. Plus tard, Dalbir Bindra s'éloigne de l'idée que l'attente, la conséquence, soit un élément crucial des comportements motivés. Toutefois, il conserve l'idée que le stimulus conditionné (ou stimulus principal, dénué de sens, pour Bolles) peut provoquer le même état motivationnel que la récompense elle-même, définissant les bases de la **motivation incitative** (*incentive motivation*). Ainsi, l'apprentissage du lien qui existe entre les deux stimuli ne provoque pas seulement l'attente de la récompense, mais induit aussi un effet récompensant intrinsèque lorsque ce dernier est présenté. Le stimulus conditionné permet de créer l'état motivationnel nécessaire pour s'engager dans les actions qui amèneront à la récompense initialement recherchée (Bindra, 1974). Une des critiques principales est que ce modèle ne prend pas en compte l'état physiologique de l'animal (ou « drive »). Si un stimulus conditionné devient plaisant, alors, l'animal devrait continuellement y répondre, quel que soit son état motivationnel (affamé ou à satiété). Frederik Toates réconcilie les concepts de motivation incitative et motivation interne (*drive*) en reprenant le modèle Bolles-Bindra et en y ajoutant les motivations internes à l'individu ou l'animal, sous forme de signal homéostatique (FIGURE.2). Toates forme ainsi un modèle plus pertinent, où la motivation à

s'engager résulte de l'intégration de stimuli appris et de signaux internes (*drive*) qui peuvent modifier la valeur hédonique des stimuli (Toates, 1986).

Bindra — Toates Model :

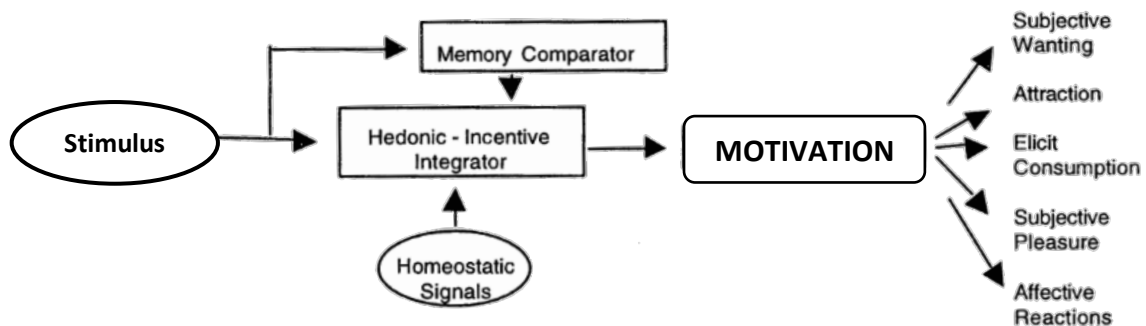


FIGURE.2 : Model de Bindra – Toates– Bolles (1986). Ce modèle fait intervenir des stimuli de l'environnement qui sont intégrés en même temps que des signaux homéostasiques pour générer un signal motivationnel pouvant se traduire par de multiples composantes (plaisir subjectif, attractivité, désir, consommation accrue...).

1.1.4. Motivation incitative

« L'incentive motivation » est un terme anglais difficilement traduisible. Plutôt que de nous lancer dans des définitions de ce terme, prenons des exemples concrets de cette motivation incitative dans la vie de tous les jours. Alors que vous vous promenez tranquillement dans une rue remplie de restaurants bondés, vous observez un serveur apporter des plats appétissants à une table. Subitement, une forte envie de consommer la même chose se fait sentir. En français, vous pourriez dire que « cela m'a donné faim », comme si jusque-là vous ignoriez votre appétit. En effet, des stimuli extérieurs comme la vue de plats appétissants ou leur odeur ont soudainement déclenché le désir de vous restaurer. Un autre exemple, si vous êtes fumeur, l'odeur d'une cigarette se consumant peut subitement créer chez vous une forte envie de fumer. Observez lors d'un dîner une assemblée de fumeur, il suffit en général qu'un premier allume une cigarette pour que dans les secondes, voir minutes, qui suivent l'ensemble des fumeurs se retrouvent avec une cigarette à la main.

Ces exemples illustrent les propriétés incitatives que possèdent certains stimuli à générer des motivations. Des processus d'apprentissage sous-tendent l'effet produit par ces stimuli. Si par

exemple, au cours d'un voyage dans un pays étranger, vous passez devant un restaurant et que vous visualisez un plat complètement inconnu, l'attrait sera sûrement moindre que si vous étiez passé devant votre restaurant préféré. Il en va de même pour l'odeur de la cigarette. Un non-fumeur sera dégoûté par l'odeur et n'aura aucunement envie de fumer. On peut se demander quelle est alors l'utilité de posséder un tel système d'apprentissage.

Intégrer correctement des stimuli a priori neutres et leur donner une valeur semble essentiel pour interagir de manière efficace dans un monde où les ressources sont en quantités limitées. Cette notion de motivation incitante a été particulièrement étudiée par Kent Berridge chez l'animal, en se basant initialement sur le modèle de Bolles-Bindra-Toates. Berridge montre expérimentalement quelles structures cérébrales sont impliquées dans ces processus de motivation incitante. Dans le Chapitre 2, nous reviendrons sur les travaux de Berridge qui ont amené à l'identification des fondements neurobiologiques de ces processus qui forment la motivation incitative.

1.2. Les différentes composantes de la motivation et leurs substrats anatomiques.

Jusqu'ici, nous avons vu que des informations d'origines et de natures distinctes sont intégrées pour générer des comportements motivés. Toutefois, il est intéressant de définir quels sont les supports anatomiques et les grands réseaux qui forment les bases neurales de ces fonctions.

1.2.1. Circuit de la récompense

Dans les années 1950, deux chercheurs de l'université de McGill font une découverte surprenante et relativement fortuite. Lors d'un travail d'investigation sur les processus qui sous-tendent l'éveil et l'attention, James Olds et Peter Milner implantent, chez le rat, des électrodes de stimulation dans l'hypothalamus latéral. En manipulant leur structure d'intérêt, qui était initialement la formation réticulée, ils observent que l'administration de courant électrique de faible intensité semble produire un effet récompensant chez l'animal (Olds & Milner, 1954). Expérimentalement, les auteurs montrent que des rats implantés recherchent

ces stimulations. Ces derniers sont capables d'effectuer des tâches de conditionnement opérant pour les obtenir. Mais encore plus surprenant, l'effet renforçant de ces stimulations est tel que les rats sont capables de fournir des efforts considérables ou encore endurer des punitions comme des chocs électriques pour les obtenir (Sagara et al., 2010) (Burgess et al., 1991).

Ainsi, un ensemble de régions ont été cartographiées sur la base de l'effet « renforçant » ou « aversif » des stimulations. Le point commun des sites renforçant étant qu'ils se trouvent sur le faisceau de projection des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Le septum, le noyau accumbens (NAc), l'ATV, le cortex orbito-frontal, l'amygdale et bien d'autres sont autant de régions où les stimulations ont un effet renforçant (FIGURE.3).

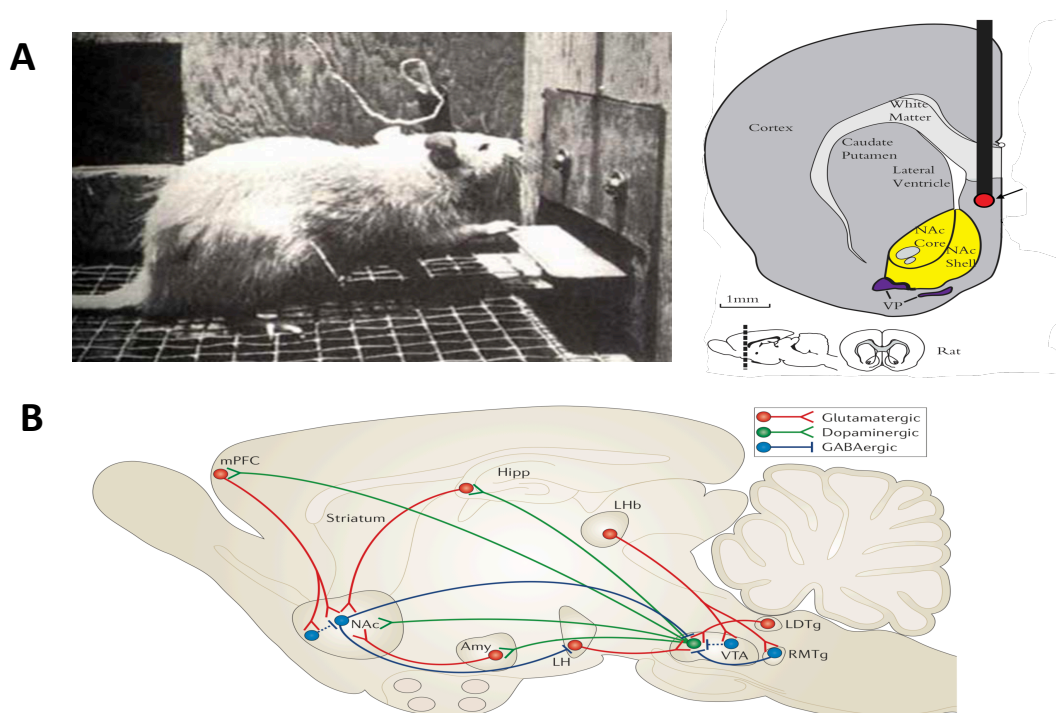


FIGURE.3 : Autostimulation intracérébrale chez le rongeur. **A.** Photographie d'un rat appuyant sur un levier pour s'autostimuler et placement des électrodes dans l'aire septale, proche du noyau accumbens (*Tiré de Berridge and Kringelbach, 2008*). **B.** Schéma représentant les connexions entre les aires impliquées dans le circuit de la récompense ainsi que la neurotransmission utilisée. *Adapté de Russo et al., 2013.*

Cette approche localisationniste dans la recherche des structures impliquées dans la motivation a posé la première pierre du concept de circuit de la récompense. Ainsi, ne se définit plus une ou deux aires responsables des processus motivationnels, mais un ensemble de régions en étroite communication formant un circuit. Une question, peut-être anthropomorphiste,

pourrait vous venir à l'esprit : que ressentent les rats stimulés pour avoir une telle envie d'y revenir ? Est-ce réellement du plaisir ? Une envie irrépressible ? Les deux à la fois ?

Des expériences de stimulation cérébrale ont été réalisées chez l'Homme dans les années 1960 (dans le cadre du traitement de certaines pathologies neurologiques). Les patients ont pu ainsi donner des témoignages explicites de leur ressenti. Prenons l'exemple du patient B-19, implanté dans le septum et le NAc. Le patient rapporte que les stimulations ne produisent pas de sensation plaisante chez lui, mais une envie extrêmement forte de recommencer. Il rapporte aussi une « forte excitation lui donnant envie de s'engager dans des activités sexuelles ». Les stimulations ne sont pas suffisantes pour l'amener jusqu'à l'orgasme et induisent alors un état de frustration, des résultats qui semblent incompatibles avec l'idée d'une valeur hédonique attribuée à la stimulation (Heath, 1963).

D'autres expériences plus récentes ont rapporté des témoignages atypiques. De manières générales, les patients stimulés semblent développer un attrait exacerbé pour les objets et personnes de leur environnement. Un patient implanté dans le noyau subthalamique s'est même pris d'une « forte affection » pour le personnel de la clinique. Ce dernier assurait être tombé amoureux des deux neurologues s'occupant de lui, essayant à plusieurs reprises de les enlacer ou les embrasser (Herzog et al., 2003). Ce même patient semblait avoir développé des attrait compulsifs pour certains comportements, comme celui d'acheter de manière déraisonnée.

Ces données chez l'Homme montrent le caractère désirable de ces stimulations sans pour autant posséder une valeur hédonique. De plus, les expériences chez l'animal soulèvent la difficulté d'isoler précisément les différentes composantes des comportements motivés, les animaux ne pouvant exprimer verbalement leur ressenti. Toutefois, certaines sensations peuvent laisser transparaître des caractéristiques qui leur sont propres.

1.2.2. Dopamine et motivation

1.2.2.1. Désir ou plaisir ?

Qu'est-ce que le désir et le plaisir ? On peut apparenter le désir à de l'envie, la volonté de s'engager dans quelque chose, au caractère difficilement répressible d'obtenir une sensation. Le plaisir quant à lui peut se définir comme la sensation agréable, hédonique, que produisent certaines récompenses naturelles (ex. le sucre) ou artificielles (ex. les drogues). Toutefois, plaisir et désir restent intimement liés. On peut se demander si le désir s'apparente réellement à une sensation. Ou est-ce plutôt une volonté d'obtenir quelque chose d'agréable ? L'objet d'étude de cette partie est de tenter d'apporter une explication à la manière dont le cerveau génère plaisir et désir via des circuits neuronaux étroitement liés, mais nous allons le voir, distincts.

Une certaine croyance commune associerait la sensation de plaisir à un neurotransmetteur ; la dopamine. En effet, dans les années 1970 et dans la continuité des travaux de Olds et Milner, de nombreux résultats suggéraient que les zones cérébrales provoquant des comportements d'autostimulation activaient directement ou indirectement des neurones à la neurotransmission catécholaminergique, *pour revue* (Roy A. Wise, 1978). Les comportements d'autostimulations les plus marqués étaient reliés à un placement des électrodes le long du faisceau médian du télencéphale (MFB)(Gallistel, 1986). Or, ce faisceau contient une forte proportion de fibres ascendantes dopaminergiques à destination du NAc. De plus, l'administration d'antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques) semblait réduire l'effet récompensant de ces stimulations(Gallistel & Davis, 1983) (Nakajima & McKenzie, 1986) tandis que les agonistes dopaminergiques l'augmentait (Gallistel & Karras, 1984), *pour revue* (R A Wise & Rompre, 1989). Ces études sur le rôle de la dopamine mésolimbique ont ancré, pour plusieurs décennies, l'attribution d'un pouvoir récompensant et des propriétés hédoniques à ce neurotransmetteur.

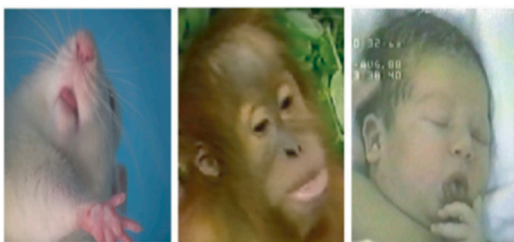
Plusieurs études chez l'animal et chez l'Homme ont montré que l'administration d'antagonistes dopaminergiques a tendance à réduire le plaisir lié à la recherche et à la consommation de récompense. En effet, les patients traités aux neuroleptiques avaient pour habitude de se plaindre de la perte de sensations normalement plaisantes (comme

consommer un repas appétissant) (R A Wise et al., 1978). Roy Wise, formule ainsi l'hypothèse de « l'anhédonie », où la perte de dopamine induirait indéniablement une perte des sensations plaisantes. Le problème des études animales est qu'elles utilisent uniquement la consommation de nourriture ou de sucre comme marqueur du phénomène de récompense, avec le présupposé que plus quelque chose est plaisant, plus il sera consommé.

Dans les années 1990, ce modèle est largement remis en cause par John D. Salamone. En effet, l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques à des doses légères à modérées diminue l'effort que des rats sont prêts à fournir pour obtenir des récompenses, mais non leur consommation (J. D. Salamone, 1988). Leur effet a même tendance à augmenter la consommation de nourriture si elle est donnée en libre accès (J. D. Salamone et al., 1991). De plus, ces manipulations pharmacologiques n'altèrent pas la préférence pour de la nourriture appétissante par rapport à de la nourriture « fade », si les deux sont données en libre accès. Ces données vont particulièrement remettre en cause le « modèle de l'anhédonie ». En effet, les perturbations dopaminergiques ne semblent pas changer la valeur hédonique des aliments consommés.

Comme nous l'avons vu précédemment, la quantité de travail effectué par un individu n'est pas nécessairement corrélée avec l'intensité de la valeur hédonique d'une récompense. Dès lors, certains auteurs ont proposé d'utiliser d'autres expressions comportementales pour définir la valeur hédonique. De nombreux travaux chez l'animal et chez le jeune enfant ont montré que certaines expressions orofaciales stéréotypées sont fortement liées aux sensations plaisantes (comme un visage détendu, protrusion de la langue et passage sur les

Réactions liées au plaisir



Réactions aversives



FIGURE. 4 : Ensemble réactions orofaciales conservées chez les espèces induites par à la présence de stimuli plaisants ou aversifs. *Adapté de Berridge et al 2000.*

lèvres). D'autres sont caractéristiques de sensations désagréables (ouverture de la bouche, saccades de la tête) (FIGURE.4).

Ces marqueurs comportementaux ont donc été utilisés pour accéder au plaisir produit par une récompense et à le dissocier de l'envie de l'obtenir. En 2003, Pecina et Berridge ont montré que les expressions faciales positives (signes de plaisir) au sucre ne sont pas augmentées chez des souris transgéniques qui présentent une activité hyper-dopaminergique (induite par une mutation du transporteur à la dopamine) (Pecina et al., 2003). Des études ultérieures ont montré que ces expressions faciales positives, signe de plaisir, ne sont ni réduites par l'utilisation d'un antagoniste dopaminergique ni accentuées par l'utilisation d'un agoniste dopaminergique (K. S. Smith et al., 2011). De même, plusieurs études chez l'Homme ont montré que la perturbation des voies dopaminergiques ne réduisait pas l'effet plaisant et l'euphorie procurée par la consommation de drogue récréative (Gawin, 1986), (Wachtel et al., 2002), (Venugopalan et al., 2011). L'ensemble de ces études ont vivement amené à revoir le rôle purement hédonique qui avait été attribué à la dopamine. Mais alors quel est le rôle exact de ce neurotransmetteur dans les comportements motivés ?

Dans une expérience élégante, Salamone, confronte des rats à un choix dans un labyrinthe en T. Un des bras contient une grande quantité de nourriture, mais est obstrué par une barrière qu'il faut gravir (effort important et récompense importante), tandis que le second est libre d'accès, mais ne contient qu'une faible quantité de nourriture (effort faible et récompense faible). Les rats entraînés choisissent majoritairement l'option coûteuse en énergie, mais amenant une récompense importante. L'administration d'un antagoniste dopaminergique (halopéridol) directement dans le noyau accumbens a tendance à inverser la stratégie de réponse (John D. Salamone et al., 1994) : les rats ne semblent plus vouloir s'engager dans des tâches nécessitant des efforts importants. D'autres études montrent que les réponses opérantes en FR1 (*fixed ratio 1*) où l'animal doit effectuer une fois l'action (comme appuyer sur un levier) pour obtenir une récompense sont relativement insensibles aux perturbations dopaminergiques dans le noyau accumbens (Aberman, J. E. Salamone, 1999). Les réponses dans des tâches en FR4 et FR16 y sont plus sensibles, et les FR200 et FR300 y sont extrêmement sensibles. Ces études montrent un rôle important de la dopamine accumbale dans « l'énergie » et l'engagement émis dans des comportements.

1.2.1.2. Dopamine, renforcement et apprentissages

La dopamine est indéniablement impliquée dans les comportements motivés, toutefois, son étude approfondie nous apprend que son rôle est ambivalent. En effet, ce neurotransmetteur aux propriétés neuromodulatrices intervient aussi dans la formation de certains apprentissages. Prenons dans un premier temps un exemple concret d'apprentissage sous-tendu par ce neurotransmetteur.

Sur mon chemin me menant au laboratoire où j'effectue mon doctorat, j'ai pris pour habitude le matin de m'arrêter acheter un croissant dans une boulangerie. Pendant plus d'un an, je me suis rendu dans cette boulangerie plutôt qu'une autre, car j'affectionnais particulièrement leur savoir-faire. Quand je me rends dans cette boulangerie, j'ai une attente implicite de ce que je vais y trouver (un croissant au goût, texture, forme particulière).

Un jour, subitement la boulangerie a changé d'artisan et les croissants n'étaient plus les mêmes. Ce changement brutal m'a dans un premier temps surpris et m'a amené à remettre à jour la valeur de mes attentes quand je me rends à cet endroit. Il arrive parfois que notre environnement change, que le résultat de certaines actions ne soit plus le même. Il est alors essentiel de mettre à jour au plus vite ces changements. L'activité des neurones dopaminergiques semble très bien refléter ces processus.

Pour clarifier cette idée, reprenons les premières études électrophysiologiques décrivant cette population dans le cadre d'apprentissage. Dans les années 1990, l'enregistrement des neurones dopaminergiques révélait des activations en réponse à l'obtention de récompenses et en réponse à des stimuli sensoriels. Toutefois, aucun lien n'avait été établi entre ces deux types de réponses (Romo & Schultz, 1990) (Ljungberg et al., 1992)(W. Schultz et al., 1993). Une contribution importante de W. Schultz et P. Montague a été de replacer le comportement de ces neurones dans le cadre d'un modèle computationnel : « **l'erreur de prédiction de la récompense** »(**EPR**) (W. Schultz et al., 1997). Ce modèle **EPR** est très largement inspiré d'un modèle plus ancien appartenant au courant de la cybernétique: le modèle d'apprentissage par renforcement de Rescorla-Wagner (Rescorla & Wagner, 1972). Le modèle de Rescorla-Wagner sous-tend que les choix réalisés dans un environnement donné peuvent s'expliquer avec un système de « correction d'erreur de la prédiction », c'est-à-dire que les prédictions sont comparées en permanence avec le résultat obtenu permettant ainsi d'ajuster les prédictions futures.

Autrement dit, l'ERP en s'inspirant du modèle de Rescorla-Wagner, est un modèle qui permet de mettre à jour la valeur de ce qui est prédit par un stimulus. Cette valeur est alors utilisée par la suite pour faire des choix qui maximisent l'obtention de récompenses. Un des premiers fondements de l'EPR se base sur le fait que les neurones dopaminergiques s'activent pour des récompenses imprédictibles (FIGURE.5.A). Dans un second temps, si un stimulus précède l'apparition d'une récompense, alors, au fil des répétitions, la réponse des neurones est transférée de la récompense vers le stimulus (FIGURE.5.B). Enfin, si le stimulus vient à être présenté sans être suivi de la récompense, alors les neurones s'inhibent au moment où elle était attendue (FIGURE.5). Par ces variations d'activité, les neurones dopaminergiques semblent envoyer un signal d'apprentissage permettant de savoir « à quoi s'attendre ». L'idée dominante du modèle **EPR** soutient que l'activité des neurones dopaminergiques est utile à la

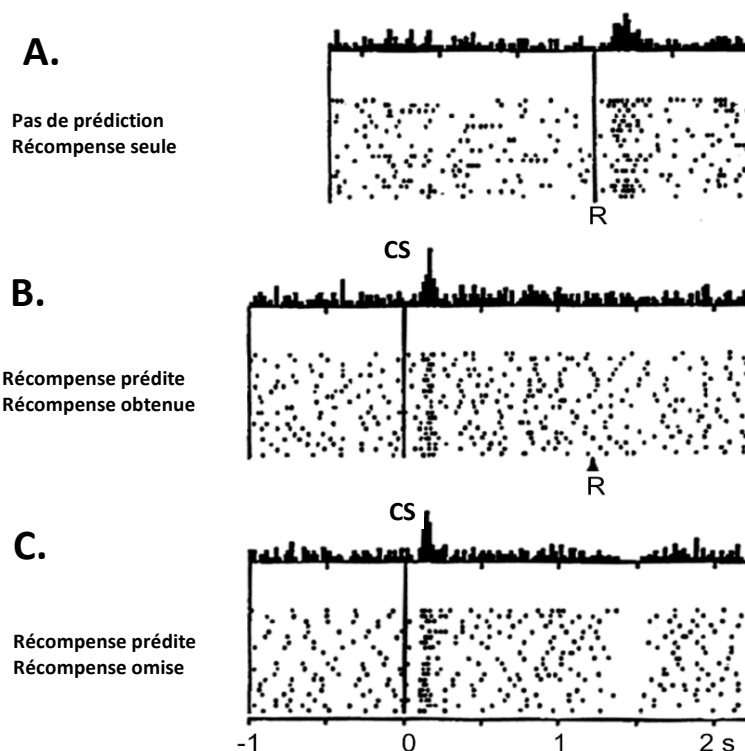


FIGURE. 5 : Comportement électrophysiologique des neurones dopaminergiques. Pour l'ensemble de la figure, chaque ligne correspond à un essai et chaque point à un potentiel d'action. Variation de l'activité d'un neurone dopaminergique lors de la présentation d'une récompense (R) inattendue (A.), lorsque la récompense est prédite par un stimulus (CS, B.) et lorsque la récompense qui était attendue après le stimuli est omise (C.). *Adapté de Schultz et al, 1997.*

fois pour **apprendre**, mais aussi pour **prédire** la survenue de futurs événements, et ce, au fil des répétitions. Ces résultats électrophysiologiques s'ajustent particulièrement bien à plusieurs modèles mathématiques, mais expérimentalement, la dopamine est-elle nécessaire pour apprendre ?

Des expériences chez le rat de conditionnement pavlovien prouvent ce lien causal. En effet, la manipulation optogénétique des neurones dopaminergiques en mimant les caractéristiques d'activations de l'EPR sont suffisantes pour modifier certaines associations. Plus précisément, augmenter l'activité des neurones dopaminergiques lors de la distribution d'une récompense peut induire de nouvelles associations sur des stimuli présentés précédemment qui ne guidaient pas le comportement. De même, la stimulation des neurones dopaminergiques concomitante à la présentation de stimuli, dans une situation d'extinction, ralentit la réduction des réponses conditionnées par le stimulus (Steinberg et al., 2013). Cette persévération semble être le résultat de la création artificielle d'une EPR positive induite par la stimulation des neurones dopaminergiques alors qu'aucune récompense n'est obtenue. Ces résultats et d'autres (Stuber et al., 2008) (Hamid et al., 2015) illustrent ce rôle que joue la dopamine dans la formation d'apprentissages sous la forme d'associations, mais aussi son rôle dans la mise à jour de ces apprentissages.

L'idée que la dopamine joue un rôle dans les apprentissages s'ajuste particulièrement bien avec certaines données neurobiologiques. En effet, la dopamine est connue pour moduler la plasticité synaptique dans le striatum. Expérimentalement, la triple occurrence d'une libération de glutamate, de dopamine et d'une dépolarisation post-synaptique induit une croissance des épines dendritiques (Yagishita et al., 2014) et une potentialisation à long terme (Lüscher, 2013). Ces données apportent aussi une explication à la persistance d'effets comportementaux dans l'addiction. En effet, toutes les drogues d'abus ont pour point commun de jouer sur la neurotransmission dopaminergique (R A Wise & Bozarth, 1987) (Di Chiara, 1995). Ces neuromodulations qu'opère la dopamine peuvent expliquer la formation d'association puissante dans des pathologies comme l'addiction. Par exemple associer certains contextes à la consommation (ex. : fumer à chaque pause) ou encore des associations entre les drogues elles-mêmes (café-cigarette, alcool-cigarette). Ces associations sous-tendent une forme de mémoire très robuste qui perdure dans le temps. Cette mémoire à long

terme apporte une explication aux processus de rechutes qui peut survenir après des années d'abstinences (Berke, 2003).

1.2.3 Comportements dirigés vers un but ou habituels

Dans un contexte non pathologique, nos mouvements sont généralement réalisés dans une intention qui leur est propre. Lorsque nous réalisons ces actions, elles sont orientées vers un but précis. Par exemple, appuyer sur un interrupteur lorsque l'on rentre dans une pièce sombre traduit le désir d'obtenir de la lumière pour s'orienter correctement, mais aussi une connaissance de la conséquence de l'appui sur cet interrupteur. La notion de « comportements dirigés vers un but » reprend ces notions psychologiques qui associent « désir et croyance » (Heyes & Dickinson, 1990) (Dickinson, 1980)(Greve, 2001). Dans cet exemple, le désir de lumière déclenche l'action « appuyer sur l'interrupteur », et ce, par la croyance que l'appui permettra d'illuminer la pièce. Il semble ainsi évident que ces comportements sous-tendent des apprentissages d'associations entre actions et conséquences. Il faut apprendre que l'interrupteur provoque l'illumination de la pièce. Toutefois, se représenter à chaque fois la conséquence d'une action pour pouvoir la réaliser est un processus qui monopolise de nombreuses ressources cognitives et attentionnelles (W. James, 1890)(Gehring & Knight, 2000). De nombreux travaux ont montré qu'avec la répétition d'actions dirigées vers un but, l'apparition du stimulus déclenche automatiquement l'action. Dans ce cas, ce n'est plus la représentation de l'association entre l'action et sa conséquence qui en est à l'origine. On parle alors de processus « habituel ». Les comportements dirigés vers un but sont, dans les premières phases d'un apprentissage, relativement flexibles, labiles et extrêmement sensibles à la modification de leurs conséquences. À force de répétition, ces comportements se consolident et deviennent plus rigides et moins « contrôlés ». Pour reprendre l'exemple précédent, imaginons que l'ampoule illuminant la pièce soit subitement grillée. Malgré cette modification de la conséquence de l'action (un appui sur l'interrupteur ne produit plus de lumière), vous risquez de répéter ce même comportement avant de le mettre à jour et de trouver d'autres solutions pour atteindre votre but (allumer une bougie ou votre téléphone). On peut alors dire que cette association fait appel à des processus habituels. À l'inverse, si vous entrez dans un lieu que vous ne connaissez pas et que l'interrupteur à l'entrée ne fonctionne pas, il y a de fortes chances pour vous n'appuyez pas sur l'interrupteur à l'entrée suivante. En effet, le contexte joue un rôle essentiel dans l'exécution de comportements habituels (Parkes et al., 2016), *pour revue* (Wood & R  nger,

2016). Ces exemples illustrent le fait que les comportements dirigés vers un but sont relativement flexibles et sensibles aux conséquences de l'action. À l'inverse, les comportements habituels sont solides, persévérants et demandent moins de ressources attentionnelles, très utiles pour la réalisation de « tâches de routines ». Expérimentalement, on peut tester si un comportement instrumental fait appel à des processus dirigés vers un but ou habituels en réalisant des expériences de dégradation de la contingence entre actions et conséquences (ex. la lumière s'allume aléatoirement indépendamment de l'appui sur l'interrupteur) ou de dévaluation de la conséquence (Colwill & Rescorla, 1985) (ex. l'ampoule est grillée) et en observant si le comportement perdure (ex. en plein été, il fait jour quand vous rentrez chez vous et la lumière n'est pas utile) (Adams & Dickinson, 1981).

Un comportement dirigé vers un but a tendance à s'éteindre immédiatement si la conséquence escomptée n'est plus obtenue. Pour un comportement habituel, comme celui-ci n'est plus guidé par la représentation de l'association entre l'action et sa conséquence, ce dernier perdurera un certain temps, car c'est la seule présence du stimulus qui déclenche l'action (Dickinson & Balleine, 1994). Il est important de souligner qu'une même activité fait appel à la fois à un comportement dirigé vers un but dans les premiers temps de son apprentissage puis à des processus habituels lorsque l'entraînement l'a consolidé (Tolman & Gleitman, 1949) (Adams, 1982)(Balleine & Dickinson, 1991). Toutefois, de nombreuses données postulent une coexistence de ces deux systèmes faisant appel à des réseaux parallèles et n'intervenant pas nécessairement de manière séquentielle (Killcross & Coutureau, 2003) (Yin et al., 2005).

Sur le plan computationnel, les comportements dirigés vers un but partagent des caractéristiques avec l'apprentissage par renforcement de type « model-based », où l'examen des conséquences de chaque action est utilisé pour choisir le comportement le plus adapté. Cette approche est relativement flexible et basée sur des déductions.

Les comportements habituels sont modélisables par des apprentissages par renforcement de type « modèle-free ». C'est-à-dire, un modèle où le comportement n'est pas choisi sur l'examen des différentes possibilités, mais sur une approche inductive basée sur un rétrospectif des événements passés (Daw et al., 2005)(Daw et al., 2011). De nombreuses études se sont intéressées aux circuits neuronaux qui sous-tendent ces différents processus. Ces études ont identifié plusieurs circuits neuronaux parallèles impliquant des régions cérébrales distinctes. Dans un premier temps, le striatum dorsal et le cortex préfrontal

semblent être des acteurs clés de ces mécanismes. Plus précisément, le striatum dorso-latéral (DLS) et le cortex infralimbique sont nécessaires à l'établissement de comportements habituels (Killcross & Coutureau, 2003) (Yin et al., 2004) (K. S. Smith & Graybiel, 2013) alors que le striatum dorso-médian (DMS) et le cortex prélimbique sont nécessaires à l'établissement des comportements dirigés vers un but (Thorn et al., 2010) (Yin et al., 2005) (Killcross & Coutureau, 2003). Ces dissociations ont été reportées au travers de très nombreuses études impliquant des approches causales par inactivations cérébrales (Corbit & Janak, 2010), ou lésions (Yin et al., 2004), et par des approches corrélationnelles par enregistrements électrophysiologiques (Tecuapetla et al., 2014) (Rueda-Orozco & Robbe, 2015). Toutefois, des études récentes viennent à remettre en question l'opposition de ces deux systèmes en montrant un engagement coopératif simultané dans les apprentissages instrumentaux (Y. Li et al., 2016)(Kupferschmidt et al., 2017)(Malvaez & Wassum, 2018). L'implication du NAc dans ces processus (Corbit et al., 2001) a montré que la lésion sélective de la région du *Shell* rend un comportement habituel dirigé vers un but. L'interprétation des effets de la lésion du *Core* est problématique et ne permet pas de conclure à son implication. En effet, sa lésion induit une très forte réduction de la motivation à effectuer la tâche pour la récompense non dévaluée.

CHAPITRE II : Organisation morpho fonctionnelle du noyau accumbens.

Le terme « noyau accumbens » est attribuable pour la première fois à Theodor Ziehen en 1904 (Lennart Heimer et al., 1997). Considéré dans un premier temps comme une extension du noyau caudé, l'étymologie de son nom provient de sa position anatomique « accoudée » sur l'aire septale. Accumbens a en effet pour origine latine « *accumbo* » qui signifie s'étendre, s'allonger. Longtemps débattu comme faisant partie des centres olfactifs (Johnston, 1923), le noyau accumbens (NAc) est alors nommé « striatum olfactif » (Herrick, 1926) de par son étroite connexion avec le faisceau médian du télencéphale (MFB), faisceau à l'époque considéré comme convoyant des informations à dominance olfactive. Toutefois, les similarités cyto-architectoniques ainsi que les afférences et efférences reçues et envoyées par le NAc, amènent à un consensus pour considérer cette structure comme faisant partie intégrante du **striatum** (L Heimer et al., 1982), *pour revue* (Salgado & Kaplitt, 2015). Le NAc est ainsi considéré aujourd'hui comme la partie ventrale du striatum au sein du système des ganglions de la base. Chez le rongeur, il possède une forme allongée le long de l'axe antéro-postérieur et est traversé en son centre par la commissure antérieure. Dans ce chapitre nous aborderons les bases anatomiques de cette structure, mais aussi, comment sa connectivité avec le reste du cerveau en fait une région clé dans l'étude des comportements motivés.

2.1 Core et le Shell du noyau accumbens.

Si le NAc a été initialement considéré comme une structure unique, de nombreux travaux ont rapidement mis en évidence qu'il peut être divisé en différentes sous-régions sur la base de marqueurs histochimiques (ex. : calbidine, calretinine). Il est généralement accepté que le marquage de la protéine liant le calcium calbindine D_{28k} (CaB) permet la meilleure distinction entre ces régions (Zahm & Brog, 1992)(Jongen-Rêlo et al., 1994). Le NAc est séparé en trois parties : l'enveloppe (**Shell**), qui entoure une partie plus latérale que l'on nomme le noyau (**Core**) et le pôle rostral, constitué par la région la plus antérieure (Záborszky et al., 1985). Ces différentes parties se différencient également par leur connectivité (Henk J. Groenewegen, Wright, et al., 1999) et, comme nous le verrons plus loin, ont une contribution distincte dans les comportements motivés. Dans cette partie, nous tenterons dans un premier temps de détailler les différences anatomofonctionnelles qui existent entre *Core* et *Shell* du NAc.

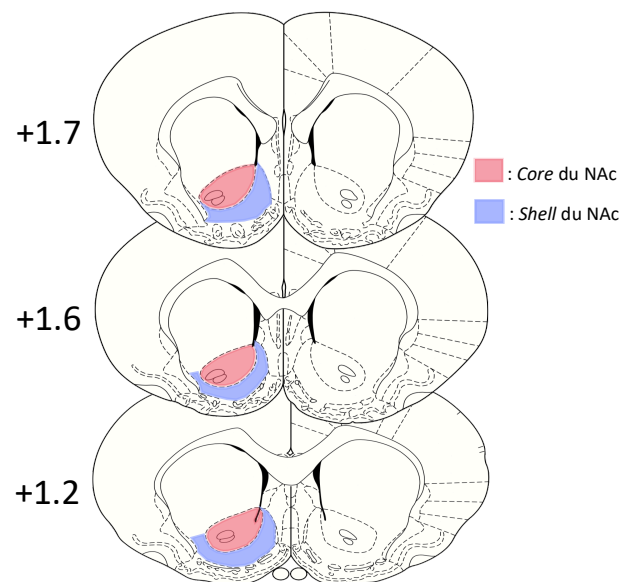


FIGURE.6 : Représentation du *Core* (mauve) et du *Shell* (rose) du noyau accumbens sur des schémas de coupes coronales de rats. Les coordonnées indiquées à gauche correspondent à l'axe antéro-postérieur avec pour point de référence le point Bregma. Adapté de G. Paxinos et C. Watson, *Third Edition*.

2.2 Le NAc, une structure au sein des ganglions de la base

D'un point de vue plus général, il est important de garder à l'esprit que le NAc constitue la partie ventrale du striatum et appartient à ce titre au circuit des ganglions de la base. Les différents territoires striataux reçoivent des projections corticales selon une topographie relativement organisée (FIGURE.7). En effet, si le complexe striatal reçoit de nombreuses afférences corticales, la cible de ces projections diffère selon un gradient allant des régions dorso-latérales vers les régions ventro-médianes. Plus précisément, les régions corticales motrices ont tendance à projeter sur la partie dorso-latérale du striatum (DLS), les régions corticales associatives sur le striatum dorso-médian (DMS) et les régions limbiques sur le striatum ventral (G. E. Alexander et al., 1986) (Voorn et al., 2004). De plus, ces différents territoires striataux connectent différentes régions sous-corticales qui reprojettent sur les

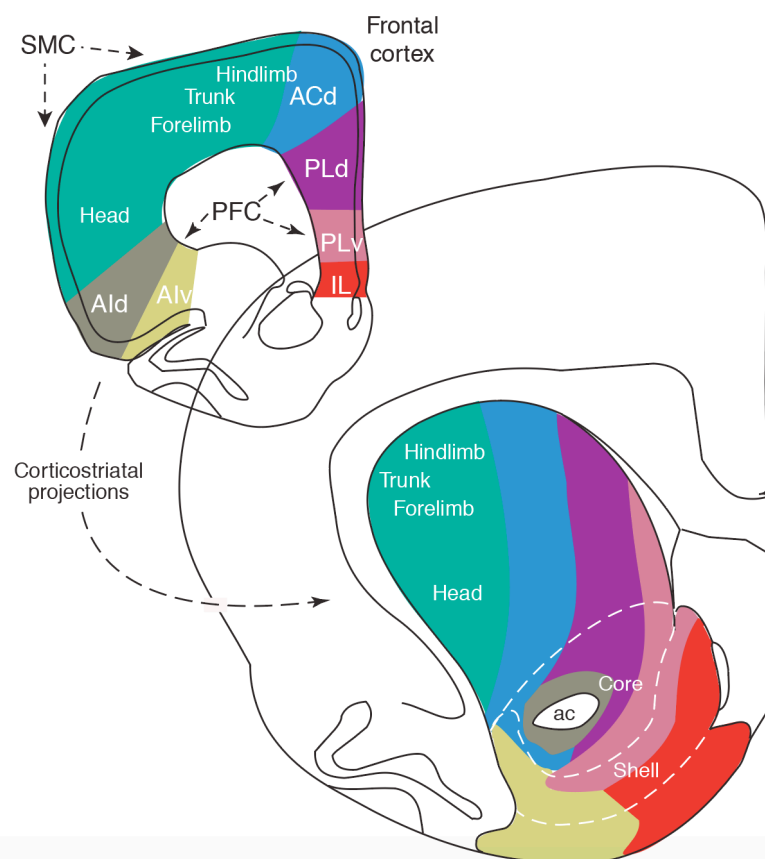


FIGURE.7 : Topographie des projections corticales sur l'ensemble du striatum. Les projections envoyées ne s'arrêtent pas brutalement entre les régions mais suivent plutôt un gradient entre l'axe dorso-latéral et ventro médian. Tiré de Voorn et al 2004.

cortex dont ils ont l'origine. Ces boucles apparaissent relativement indépendantes les unes des autres, suggérant un traitement d'informations parallèles. Toutefois, quelle que soit la boucle considérée, on observe un fonctionnement interne en double circuit relativement conservé : **le circuit direct** et **le circuit indirect**.

La description anatomique de ce circuit a permis de définir un cadre conceptuel pour l'étude des pathologies du mouvement, en particulier la maladie de Parkinson (Albin et al., 1989). Cette pathologie causée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques qui innervent fortement le striatum a permis de révéler le rôle central de cette structure dans le contrôle volontaire de la motricité. On distingue en son sein un double circuit : la **voie directe** et la **voie indirecte**. La voie directe est constituée par les neurones striataux qui projettent directement aux structures de sortie des ganglions de la base : la substance noire pars reticulata (SNr) et le noyau entopédonculaire (EP) chez le rongeur (et le globus pallidus interne (GPi) chez les primates)(DeLong, 1990)(O. Hikosaka, 2007). La voie indirecte, quant à elle, est constituée par des neurones striataux qui projettent vers le globus pallidus externe (GPe). Ce dernier projette ensuite vers le noyau subthalamique (STN) qui innerve les structures de sorties (Nagy et al., 1978). Les neurones de la SNr, du EP ou du GPi projettent au noyau medio-dorsal du thalamus (MD) qui innerve les régions corticales projetant aux différents territoires striataux. Par ailleurs, les neurones de sorties présentent une fréquence de décharge basale élevée, généralement au-delà de 100 Hz. De nombreux travaux ont montré qu'une inhibition de l'activité de ces neurones précède le déclenchement d'un mouvement (O. Hikosaka & Wurtz, 1983) (Joseph & Boussaoud, 1985). Il a ainsi été proposé que l'activité des neurones de sortie inhibe de façon tonique toutes les actions et qu'une levée d'inhibition produite par les régions des ganglions de la base, situées en amont, permette l'émergence d'un mouvement volontaire (Chevalier & Deniau, 1982). Lors des premières descriptions de ce modèle, son fonctionnement reposait sur une dichotomie entre ces deux voies et sur leur implication antagoniste dans la genèse d'un mouvement. Selon ce modèle, l'activation des neurones de la voie directe inhibe les structures de sortie et devrait donc présenter une action prokinétique, qui favorise le mouvement ; tandis que l'activation des neurones de la voie indirecte exciterait les neurones de sortie et aurait donc une action antikinétique, qui freine l'exécution de mouvement (Albin et al., 1989). Toutefois, cette distinction a été remise en cause au milieu des années 1990, en postulant un possible mécanisme de sélection des actions

par ces circuits. Ce modèle postule que les ganglions de la base auraient pour rôle de « sélectionner les actions/programmes moteurs au détriment d'autres » (Mink, 1996) (P. Redgrave et al., 1999). L'idée que les ganglions de la base participent à la sélection des actions s'intègre bien avec plusieurs théories explicatives de la motivation, comme le modèle de Bindra-Toates-Bolles où quantité d'informations contextuelles externes et internes participent au choix d'une action adaptée en fonction du besoin.

L'absence de méthode expérimentale permettant d'identifier et de manipuler sélectivement les neurones de la voie directe et indirecte a longtemps représenté un frein important à la validation du modèle fonctionnel des ganglions de la base. L'avènement de l'optogénétique a permis de montrer que la stimulation optogénétique des neurones du striatum dorsal de la voie directe et indirecte (plus précisément les neurones exprimant respectivement les récepteurs D1 et D2, voir *plus bas*) augmentait et réduisait respectivement la locomotion (Kravitz et al., 2010), confirmant ainsi ce modèle anatomique défini dans les années 80. Cependant, d'autres études plus récentes n'ont pas observé d'effet antagoniste de la manipulation de ces deux populations (Tecuapetla et al., 2016)(Natsubori et al., 2017)(Lafferty et al., 2020). En outre, plusieurs études de l'activité électrophysiologique des neurones de ces deux voies ont révélé une activité très similaire (Natsubori et al., 2017)(Shin et al., 2018)(Nonomura et al., 2018) (Shin et al., 2020) (Barbera et al., 2016). Ainsi, d'autres travaux devront déterminer avec précision les conditions dans lesquelles le modèle classique des voies antagonistes est valide de celles où ce modèle n'est pas suffisant pour rendre compte de la contribution concertée de ces voies dans la genèse du mouvement.

2.3 Voie directe et indirecte dans le Core et le Shell

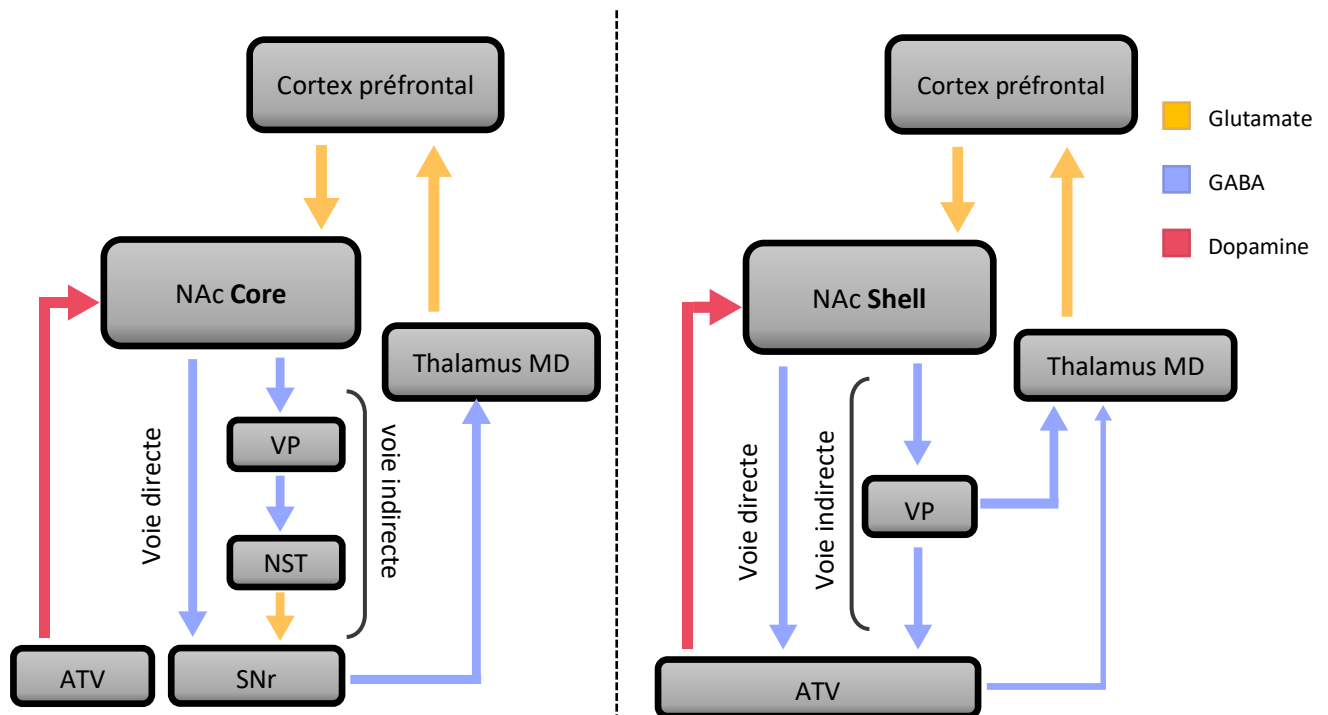
Sur le plan anatomique, les voies directe et indirecte ne se dessinent pas de la même manière dans le *Core* et le *Shell*. Globalement, le *Core* respecte relativement bien le modèle classique de connexions des autres régions du striatum. Les neurones de la voie directe en provenance du *Core* projettent directement sur les neurones de la SNr. En ce qui concerne la voie indirecte, les projections se font majoritairement sur la partie latérale du pallidum ventral (VP), qui projette à son tour sur le noyau subthalamique (NST) puis la partie médiane de la SNr (N. Maurice et al., 1997)(Nicolas Maurice, Deniau, Menetrey, et al., 1998)(N. Maurice et al., 1999). Contrairement aux autres boucles, celle impliquant le *Shell* a la particularité de ne pas

connecter les neurones de sortie de la SNr mais plutôt ceux de l'ATV et la SNc. Une distinction semble s'opérer entre partie médiane et latérale. Pour la voie directe, le *Shell* médian projette vers la partie médiane de l'ATV. Le *Shell* latéral projette vers la partie latérale de l'ATV et vers le tiers dorsal de la SNc (Nauta et al., 1978) (H W Berendse et al., 1992). Pour la voie indirecte, le *Shell* médian projette vers la partie ventro-médiane du VP. Le *Shell* latéral projette vers la partie ventro-latérale du VP (L Heimer et al., 1991a) (Usuda et al., 1998) *pour revue* (Henk J. Groenewegen, Wright, et al., 1999).

Il est important de rappeler que l'ATV projette faiblement vers le thalamus chez le rat (H. J. Groenewegen, 1988). Toutefois, le VP médian projette directement au thalamus médiodorsal en court-circuitant les sorties classiques des ganglions de la base (Henk J. Groenewegen, Galis-de Graaf, et al., 1999). Le circuit impliquant le *Shell* présente donc une organisation anatomique différente des autres boucles des ganglions de la base.

Ces données anatomiques amènent à s'interroger sur le rôle exercé par le *Core* et le *Shell* dans l'expression de comportements motivés. Toutefois, avant de s'interroger sur les différences fonctionnelles de ces deux régions, prenons un instant pour décrire les différentes populations de neurones qui composent le NAc, informations essentielles à la compréhension des circuits le composant.

Voie Directe et Indirecte dans le Core et le Shell du NAc

**FIGURE.8 :** Voie directe et indirecte dans le Core et le Shell du NAc

2.4. Populations de neurones dans le NAc

On distingue généralement **cinq populations neuronales** différentes dans le NAc, avec deux types de neurones de projection et trois familles d'interneurones (FIGURE.9). La population majoritaire se compose de neurones de projection, que l'on nomme neurones épineux moyens (NEMs). Ils représentent près de 96% de la population totale. De nombreuses recherches ont amené à distinguer plusieurs familles d'interneurones composant les 4% restants. Avant de rentrer dans le détail de ces familles, il est important de rappeler que plusieurs critères sont utilisés pour distinguer ces populations. En effet, ces interneurones peuvent être différenciés sur la base de leur morphologie cellulaire (neurone épineux moyen, *giant aspiny neurons*), leur neurotransmission (GABAergiques ou Cholinergiques), parfois sur l'expression de certaines protéines (NPY, somatostatine...), sur des enzymes de synthèse

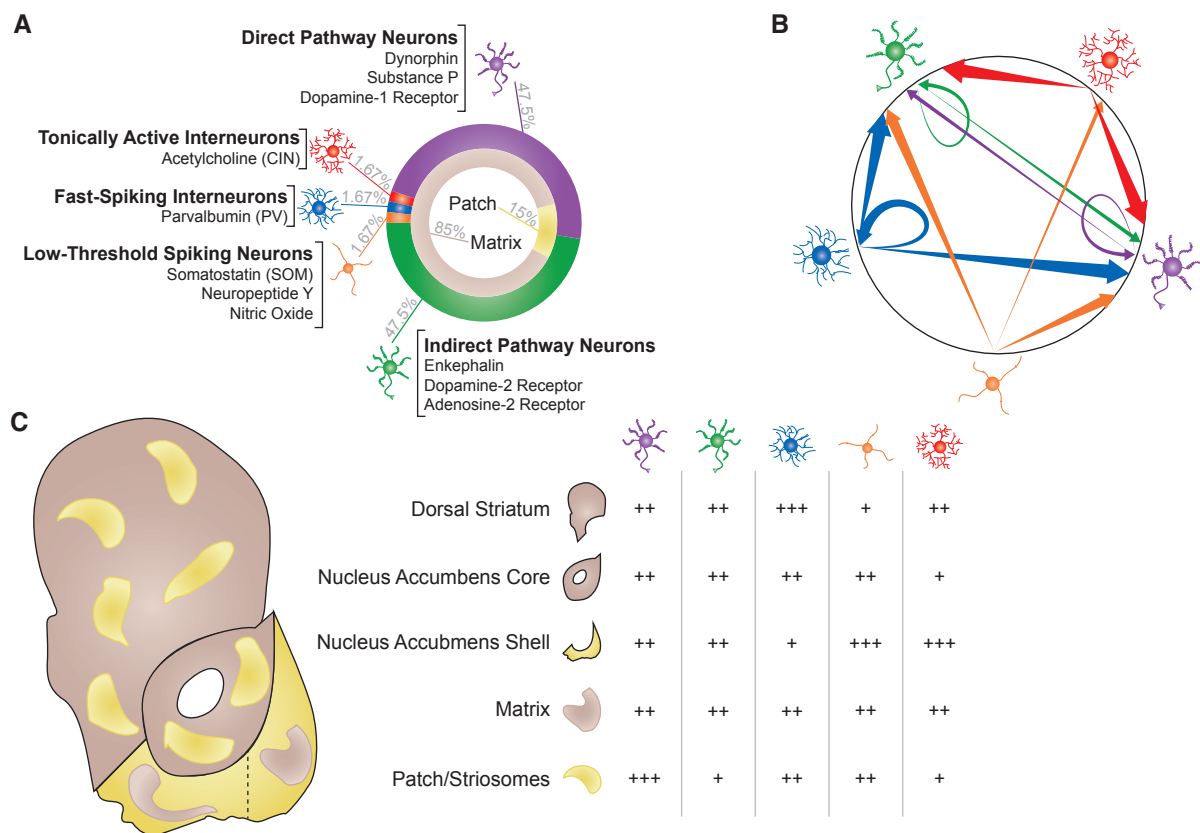


FIGURE.9 : Populations neuronales et connectivité interne du striatum. **A.** Diagramme représentant l'expression des différents types neuronaux dans le striatum. Les différents types de neurones sont labellisés avec l'ensemble des marqueurs permettant leur identification. **B.** Schéma de la connectivité intra-striatale entre les différentes populations neuronales. **C.** Distribution des populations de neurones dans les différentes régions striatales. *Tiré de Castro et Bruchas 2019*

(*Thyrosine hydroxylase*, NO synthétase...) ou encore sur leurs propriétés électrophysiologiques (*fast spiking interneurons*, *low threshold interneurons*, *tonically active neurons* (TAN)). Ces différentes méthodes d'identification ont pu rajouter un certain degré de complexité et d'ambiguïté dans la littérature sur le sujet. Dans cette partie, nous allons tenter d'apporter un éclairage sur les différentes populations en regroupant l'ensemble des marqueurs qui différencient ces sous-familles.

2.4.1. Les neurones épineux moyens

Les NEMs possèdent un soma de taille moyenne ($\sim 14\mu\text{m}$ de diamètre) et une forte proportion d'épines dendritiques sur leurs arborisations (Castro & Bruchas, 2019). Électrophysiologiquement, ces neurones possèdent un taux de décharge basal relativement bas chez des animaux anesthésiés ou immobiles ($\sim 1\text{Hz}$) et une forte proportion de canaux de fuite potassique, induisant des hyperpolarisations prolongées (Talley et al., 2001). Les enregistrements in vivo chez l'animal libre de ses mouvements révèlent une activité basale plus élevée autour de 4 à 5 Hz (Soares-Cunha et al., 2019).

Un tournant majeur dans la compréhension des ganglions de la base est constitué par la découverte des récepteurs D1 et D2, exprimés par des populations neuronales différentes (Catherine Le Moine & Bloch, 1995a) (Matamales et al., 2009) et participant respectivement à la voie directe et indirecte (Charles R. Gerfen et al., 1990). Il existe **5 types** de récepteurs à la dopamine : D1, D2, D3, D4 et D5. Toutefois, sont regroupés les récepteurs ayant une fonction relativement similaire (*voir plus bas*). Les récepteurs D1 et D5 sont regroupés sous le terme **D1-Like**, les récepteurs D2, D3 et D4 sous le terme **D2-Like**. Les NEMs exprimant le récepteur **D1** coexpriment également des récepteurs à la dynorphine, à la substance P et le récepteur M4 muscarinique. Ceux exprimant le récepteur **D2**, coexpriment des récepteurs aux enképhalines, à la neurotensine et le récepteur à l'adénosine de type A2a (C. Le Moine et al., 1990) (Lobo et al., 2006), *pour revue* (Jackson & Westlind-Danielsson, 1994).

D'un point de vue fonctionnel, la dopamine a une action différente selon le récepteur auquel elle se lie. La famille de récepteur de type D1-Like a un couplage **positif** avec l'adénylate cyclase (AC) (FIGURE.10). Ce couplage positif a tendance à dépolariser le neurone sans toutefois nécessairement induire de potentiels d'actions. À l'inverse la famille de type

D2-Like est couplée **négativement** avec l'AC, induisant lors de son activation une hyperpolarisation du neurone (Jaber et al., 1996). Les NEMs constituent la population de sortie du NAc. Ces neurones projettent ainsi des axones vers des structures cibles selon un haut degré d'organisation.

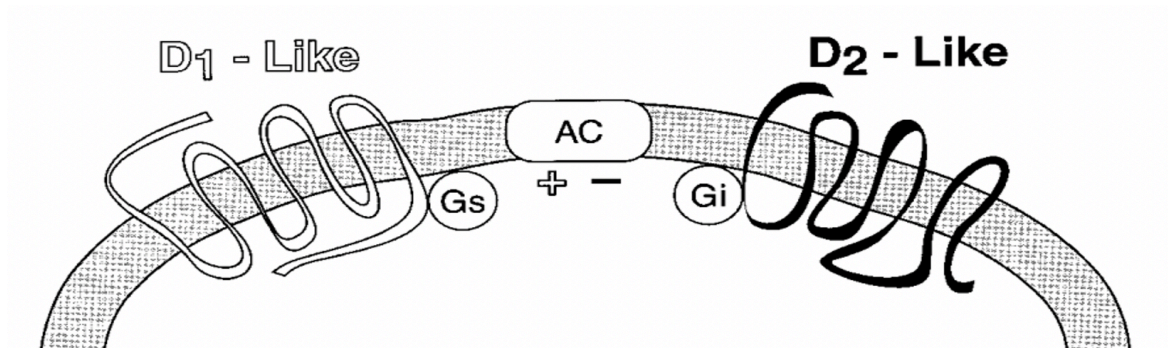


FIGURE.10 : Schéma représentant les deux grandes familles de récepteur à la dopamine (D1-Like et D2-Like) et leur couplage opposé avec l'adénylate cyclase (AC). Notez que les récepteurs à la dopamine appartiennent à la famille des récepteurs métabotropiques à 7 domaines transmembranaires. Les récepteurs D1-Like sont liés à une petite sous unité stimulatrice (Gs) tandis que les récepteurs D2-Like sont lié à une petite sous unité inhibitrice (Gi). *Tiré de Missale et al. 1998.*

2.4.2. Projections des NEMs et position au sein du circuit des GGB

Comme vu précédemment, le modèle de fonctionnement des ganglions de la base repose sur des circuits internes connectant le striatum aux structures de sorties. Un aspect central de ce modèle s'appuie sur le fait que les NEMs exprimant le récepteur D1 (**NEMs-D1**) projettent directement sur les structures de sortie et constituent la voie « **directe** ». De manière différente, les NEMs exprimant le récepteur D2 (**NEMs-D2**) contactent plusieurs structures, comme le globus pallidus (GP) et le noyau subthalamique (STN), avant d'atteindre les structures de sorties des ganglions de la base. On parle alors de voie « **indirecte** ». Toutefois, des études postérieures de traçage ont mis en évidence de fortes arborisations axonales des neurones striataux remettant en cause la ségrégation entre voie directe et indirecte (Wu et al., 2000). En effet, de nombreux neurones présentent des ramifications d'axones qui innervent à la fois les structures de sortie (SNr, GPi et EP) et les structures relais de la voie indirecte (GPe, STN).

De la même manière dans le NAc, la ségrégation des voies directes D1 et indirecte D2 est fortement remise en cause. S'il a clairement été montré que les récepteurs D1 et D2 sont exprimés en majorité par des neurones distincts (Catherine Le Moine & Bloch, 1995b)(Valjent et al., 2009), il n'en va pas de même au niveau des projections. En il a été montré, en combinant hybridation *in situ* et traçage rétrograde, que des NEMs projetant vers le pallidum ventral, théoriquement appartenant à la **voie indirecte**, transcrivent des ARNm des récepteurs des **NEMs-D1** (Lu et al., 1997). Par ailleurs, des expériences de traçage de neurones uniques ont révélé que la plupart des neurones marqués à la neurobiotine ont un axone à plusieurs branches qui innervent à la fois le VP et la SNr (Tripathi et al., 2010). D'autres études plus récentes, utilisant l'optogénétique, ont mis en évidence que l'activation des terminaisons synaptiques des NEMs-D1 dans le VP entraîne une inhibition des neurones cette région, montrant que cette projection des NEMs-D1 est fonctionnelle. Tous les NEMs-D1 n'empruntent donc pas le cheminement classique de la voie directe et une proportion importante établit des synapses dans le VP (Kupchik et al., 2015). Ces différences de connectivités touchent aussi la voie indirecte. Une partie des NEMs-D2 projette au travers du VP pour contacter les neurones de sorties du mésencéphale (Cazorla et al., 2014). Ces données

ont amené à reconsidérer la dichotomie classique D1/D2 et sa transposition pour le NAc, mais également pour le striatum dorsal (Wu et al., 2000) (Lévesque & Parent, 2005) (FIGURE.11).

La question de la fonction respective de ces deux populations neuronales est actuellement débattue et a été revivifiée par le développement des techniques d'optogénétique et d'imagerie qui permettent de manipuler et d'enregistrer l'activité des NEMs tout en connaissant leur identité.

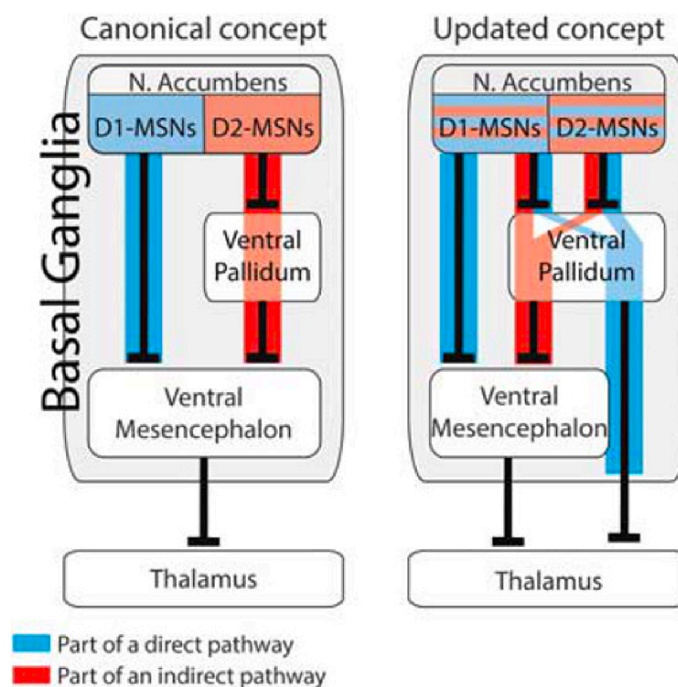


FIGURE.11 : Ancien et nouveau modèle de la connectivité efférente du NAc dans les ganglions de la base. *A gauche*, le modèle classique avec une séparation distinctes des voies direct (en bleu) et indirect (en rouge). *A droite*, la version révisée du même modèle où les NEMs D1 et D2 participent à la fois aux voies directes et indirectes. *Tiré de Kupchik et al., 2015.*

2.4.3. Les interneurones gabaergiques

Les interneurones gabaergiques sont composés d'une population hétérogène avec plusieurs sous-familles. Les distinctions entre sous-familles ne sont pas encore parfaitement claires aujourd'hui et leur inclusion dépend du type de marqueur (morphologique, protéique, électrophysiologique). Dans un premier temps nous distinguerons deux grandes familles : les **Fast spiking interneurons** (FSI), identifiés sur via leurs propriétés de décharge électrophysiologique (et la forme de leurs potentiels d'actions) et les neurones exprimant le **neuropeptide Y (NPY)**, identifiés via l'expression de ce polypeptide.

2.4.3.1. Fast spiking interneurons

Les FSI ont un soma de taille similaire à celui des NEMs. Ils possèdent une arborisation de 4 à 8 dendrites qui se prolongent en branches de second à troisième ordre en formant une sphère d'environ 300µm autour de leur corps cellulaire. De la même manière, l'arborisation axonale possède de nombreux collatéraux permettant à un FSI de contacter plus de 300 NEMs différents (Koós & Tepper, 1999). Ces connexions étendues imposent de puissantes inhibitions de ces derniers (Kubota et al., 1993). Les FSI sont connectés les uns aux autres via des jonctions gap, ce qui augmente leur synchronie (Tepper et al., 2018). Par ailleurs, les FSI semblent éviter de se connecter avec des interneurones de familles différentes. Cette population a une signature électrophysiologique relativement reconnaissable, principalement basée sur leurs potentiels d'action de courte durée avec des variations brusques d'activité de décharge (Y. Kawaguchi, 1993). *In vitro*, ces interneurones n'ont pas d'activité intrinsèque, mais lorsqu'ils sont stimulés, sont capables d'émettre des trains de potentiels d'action à des fréquences avoisinant les 400Hz. Des études ont montré le rôle important des FSI dans des mécanismes d'inhibition « feedforward » des NEMs après leur activation par une afférence cortico-striatale (Mallet et al., 2005). De plus, l'inhibition ou l'ablation des FSI entraîne une désynchronisation de l'activité des NEMs (Owen et al., 2018). Au niveau comportemental, cette population semble impliquée dans les premières étapes des comportements conditionnés amenant des récompenses, c'est-à-dire dans la période où l'animal apprend la phase appétitive d'une tâche. Le rôle des FSI semble se réduire au fur et à mesure de l'apprentissage (Kwang Lee et al., 2017). Il est toutefois important de préciser que la proportion de FSI est plus importante dans la partie dorsolatérale du striatum que dans le NAc (Luk & Sadikot, 2001).

2.4.3.2. Les interneurones à bas seuil

Les interneurones à bas seuil ou en anglais (*low threshold spiking interneurons*) (LTSI) sont une catégorie d'interneurone gabaergique retrouvé dans le striatum et dans le NAc. Cette population est connue pour exprimer le neuropeptide Y, la somatostatine (SOM) ainsi que l'oxyde nitrique synthétase (NOS). Ils sont caractérisés par une forte impédance d'entrée ($>600\text{M}\Omega$), des potentiels d'action de longue durée et des potentiels d'action calciques à bas seuil (Y. Kawaguchi, 1993)(Yasuo Kawaguchi et al., 1995)(Centonze et al., 2002). Ces neurones représentent 1% de la population totale et peuvent, de manière simplifiée, être séparés en deux sous-populations.

2.4.3.3. Les interneurones NPY-NGF

Parmi les interneurones exprimant le NPY, une sous population semble se différencier par plusieurs critères comme, une résistance d'entrée plus basse ($\sim 150\text{M}\Omega$) et de forts courants rectificateurs après une dépolarisation ou une hyperpolarisation (FIGURE.12.C). Avec un potentiel de repos de $\simeq -90\text{mV}$ *in vitro*, ces interneurones sont complètement silencieux en l'absence de stimulation. Ainsi, les caractéristiques électrophysiologiques classiques des LTSI ne sont pas retrouvées dans cette population (Ibáñez-Sandoval et al., 2011). Du fait de leur ressemblance morphologique (FIGURE.12.A) et électrophysiologique avec les interneurones gabaergiques présents dans cortex et l'hippocampe ainsi que leur expression de NPY, cette population a été nommée : interneurone **NPY-Neurogliaform** (NPY-NGF) (Ibáñez-Sandoval et al., 2011).

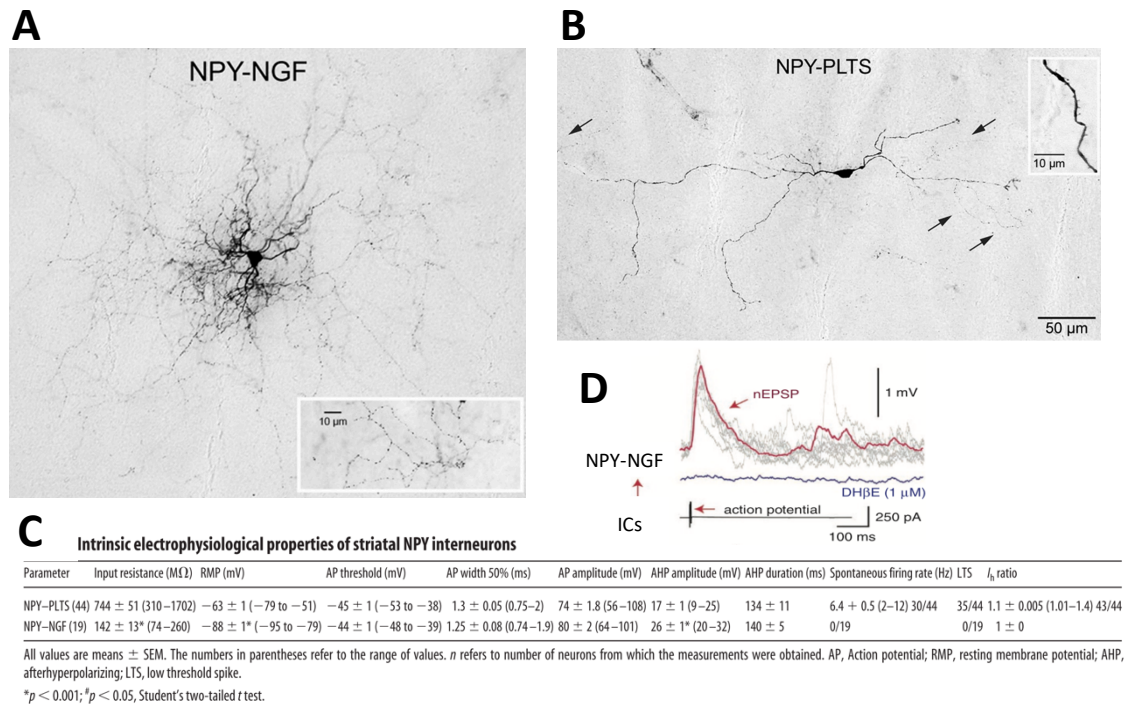


FIGURE.12 : Description anatomique et des propriétés électrophysiologiques des interneurons NPY-NGF et NPY-PLTS. **A.** Photomicrographie d'un neurone NPY-NGF, **B.** et d'un neurone NPY-PLTS coloré avec de la biocytine. Les flèches représentent des segments de l'axone. **C.** Résumé des différentes caractéristiques électrophysiologiques intrinsèques de ces deux populations d'interneurones. Tiré de *O. Ibanez-Sandoval et al., 2011*. **D.** L'utilisation d'un antagoniste nicotinique (DHβE) altère la communication entre ICs et NPY-NGF. Tiré de *English et al., 2012*.

La connectivité de cette population est particulièrement intéressante : les NPY-NGF reçoivent des **afférences des interneurons cholinergiques (ICs)**. Plusieurs études ont confirmé que l'activation des ICs induit des EPSP chez les NPY-NGF avec une communication se faisant via des récepteurs nicotiniques (FIGURE.12.D) (English et al., 2012). De plus, les NPY-NGF exercent une puissante inhibition sur les NEMs qu'ils contactent. Cette inhibition est plus forte que celle exercée par les autres populations, comme les FSI (Tepper et al., 2018). Les interneurons NPY-NGF reçoivent aussi de puissantes afférences excitatrices du noyau **parafasciculaire du thalamus (Pfn)**. Cette communication se fait via une signalisation glutamatergique impliquant les récepteurs AMPA et NMDA. L'activation optogénétique du Pfn est suffisante pour générer des potentiels d'action chez cette population (Assous et al., 2017). Ainsi, deux voies de connections entre le PF et les interneurons NPY-NGF se font de manière directe (Pfn→NPY-NGF) et indirecte par l'intermédiaire des ICs (Pfn→ICs→NPY-NGF).

2.4.3.4. Les interneurones NPY-PLTS

Contrairement aux interneurones NPY-NGF, les interneurones **NPY-PLTS** possèdent *in vitro* une activité intrinsèque, avec un taux de décharge moyen d'environ 6Hz (2–12 Hz). Cette population se caractérise aussi par un seuil d'activation relativement bas et un potentiel de plateau prolongé pouvant durer plusieurs centaines de millisecondes (Y. Kawaguchi, 1993)(Ibáñez-Sandoval et al., 2011). Les NPY-PLTS se connectent aux NEMs. Toutefois, le nombre de NEMs contacté est très largement inférieur à ceux contactés par les NPY-NGF, ce qui sous-tend un contrôle beaucoup moins puissant des NPY-PLTS sur les NEMs (Gittis et al., 2010).

2.4.3.5. Autres interneurones gabaergiques

D'autres populations d'interneurones gabaergiques ont été décrites récemment, en particulier ceux exprimant la calretinine (incluant une partie des neurones PV⁺) ou encore la tyrosine hydroxylase (TH). Ces populations sont retrouvées majoritairement dans la partie dorsale du striatum et ne seront pas développées dans cet exposé. Peu de choses sont connues sur le fonctionnement et le rôle de ces populations, toutefois les avancés sur le criblage génétique devraient faciliter leur étude (Castro & Bruchas, 2019).

2.4.4. Les interneurones cholinergiques

Parmi les différentes populations d'interneurones présents dans le NAc, les interneurones cholinergiques (ICs) ont été au centre de l'attention ces dernières décennies. Peu nombreux, ils sont parfois nommés « *neurones non épineux géants* », du fait de leurs morphologies caractérisées par un soma de grande taille comprise entre 20µm et 50µm et une arborisation étendue d'environ 1mm autour du corps cellulaire. Chez le rongeur, les ICs représentent entre 2 à 6% des neurones striataux (Schmitzer-Torbert & Redish, 2008)(Atallah et al., 2014). Contrairement aux NEMs, les ICs possèdent une activité *pacemaker* avec un taux de décharge basal compris entre 2 et 10 Hz (Bennett & Wilson, 1999), des potentiels d'action de longue durée (Y. Kawaguchi, 1993) et un potentiel de repos de -60mV (K. Lee et al., 1998). Comme leur nom l'indique, ils utilisent une neurotransmission cholinergique qui module particulièrement l'excitabilité des NEMs, mais aussi celle des interneurones

gabaergiques (English et al., 2011). Dans le striatum, deux familles de récepteurs à l'acétylcholine sont rencontrées, les muscariniques (de type M1 à M5), qui sont des récepteurs métabotropiques principalement retrouvés sur les épines dendritiques et le soma des NEMs (Izzo & Bolam, 1988). La deuxième famille rencontrée se compose de récepteurs nicotiniques. Il s'agit d'un récepteur-canal perméable aux ions Na^+ et K^+ . Composé de 5 sous unités, ceux possédant la combinaison $\alpha 4\beta 2$ sont les plus abondants dans le NAc. Ils sont présents principalement sur les interneurones gabaergiques et les afférences dopaminergiques (F. M. Zhou et al., 2002). Les récepteurs muscariniques M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine Gq qui mobilise le calcium intracellulaire et favorise la dépolarisation du neurone. À l'inverse, les récepteurs M2 et M4 sont couplés à une protéine Gi/o qui inhibe les canaux calciques, favorisant une hyperpolarisation du neurone. En ce qui concerne les récepteurs nicotiniques, leur activation entraîne une dépolarisation du neurone.

Électrophysiologiquement, les ICs sont identifiables via certaines propriétés relatives à leur rythme d'activité. Par exemple, cette population possède un taux de décharge relativement bas et régulier (à l'inverse des FSI) principalement du fait de longues périodes d'hyperpolarisation après chaque potentiel d'action (Goldberg & Wilson, 2005). Ainsi, le coefficient de variation de l'intervalle entre deux potentiels d'action (**ISI**) ou encore l'utilisation d'autocorrélogrammes fournissent des critères d'identification solides pour isoler cette population (FIGURE.13.A) (Stalnaker et al., 2016), (Sharott et al., 2012). De plus, les ICs répondent d'une manière caractéristique aux stimuli environnementaux pertinents, en particulier pour ceux qui prédisent des récompenses (W. Schultz et al., 1993)(Yamada et al., 2004)(P. Apicella et al., 1991)(FIGURE.13. B).

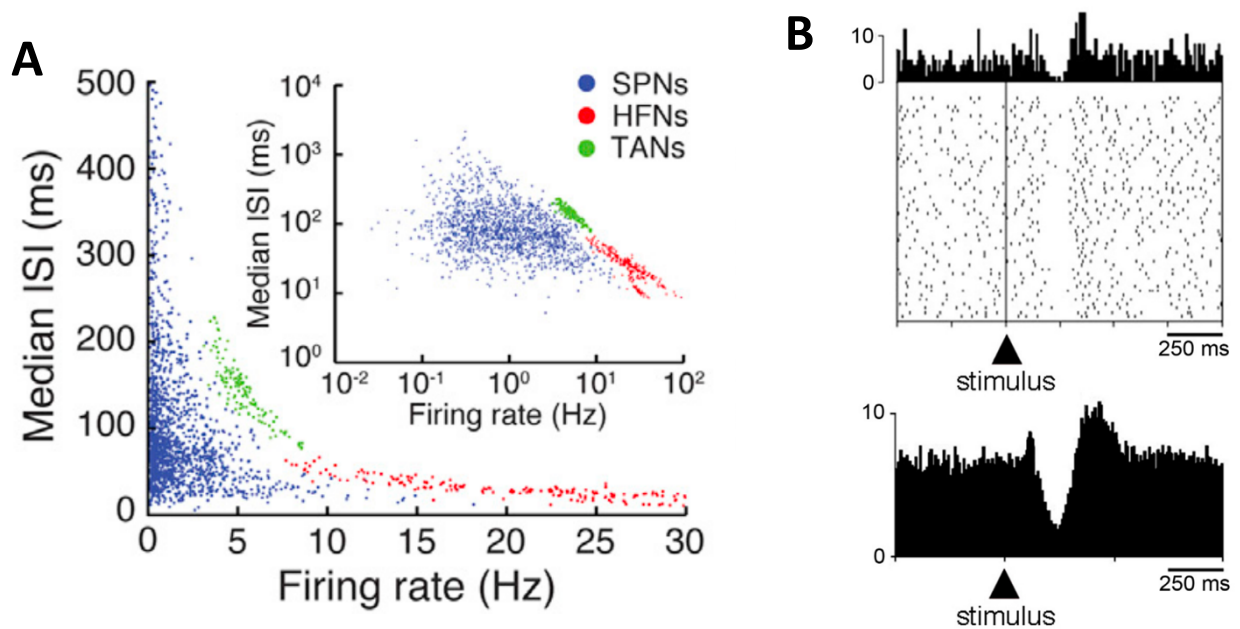


FIGURE.13 : Identification électrophysiologique des interneurons cholinergiques striataux. **A.** Groupement des différentes populations de neurones selon leurs rythmes d'activité. Chaque point correspond à un neurone, en bleu les NEMs, en rouge les FSI, en vert les ICs. On peut observer que l'intervalle moyen entre deux potentiels d'action en fonction de l'activité de décharge moyenne sont des critères qui permettent de séparer ces différentes populations. *Tiré de H. E. Atallah et al., 2014.* **B.** Activité électrophysiologique d'un IC de singe lors de la présentation d'un stimulus prédisant une récompense. *En haut*, chaque ligne correspond à un essai et chaque point à un potentiel d'action. *En bas*, activité moyennée du même IC. On peut observer une réponse tri-phasique caractéristique des ICs. (*Tiré de P. Apicella, 2017*).

Chez le primate, cette réponse est caractérisée par une modulation en plusieurs phases de l'activité des neurones (Aosaki et al., 1994)(Paul Apicella, 2002). Dans un premier temps les neurones s'activent brusquement avec une latence rapide. Cette phase est suivie d'une période d'inhibition, qualifiée de « pause » d'une durée de 200 à 300ms, relativement dépendante de la nature du stimulus ou du contexte (Shimo & Hikosaka, 2001). Cette « pause » est parfois suivie d'un rebond d'activité. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette pause. Une première explication pourrait venir d'un effet inhibiteur de la dopamine sur les ICs via le récepteur D2 (Kreitzer, 2009). Une seconde, des afférences GABAergiques provenant de l'ATV et à destination directe des ICs (M. T. C. Brown et al., 2012). Enfin, une dernière explication viendrait du fait que cette pause correspondrait à une période

d'hyperpolarisation induite après une forte excitation rapide provenant des afférences corticales et thalamiques (Doig et al., 2014) *pour revue* (Y. F. Zhang & Cragg, 2017).

Chez le rongeur, l'identification de ces trois phases, en particulier la « pause » n'est pas aussi évidente. En effet, des ICs identifiés chez le rat ont montré des profils de réponse différents, amenant à considérer certains marqueurs valables chez le primate comme non suffisant chez le rat, *pour revue* (Paul Apicella, 2017). L'utilisation de critères comme l'activité basale, la période inter-PA médiane et le coefficient de variation 2 (CV2) restent des marqueurs pertinents chez le rongeur (Sharott et al., 2012) (Atallah et al., 2014) (Stalnaker et al., 2016).

Sur un plan fonctionnel, le développement d'outils comme l'optogénétique a permis de manipuler précisément l'activité de cette population pour en étudier le rôle causal. Expérimentalement, l'activation optogénétique des ICs, *in vivo*, produit une inhibition de l'activité de la majorité des NEMs (FIGURE.14). À l'inverse, la réduction de l'activité des ICs augmente l'activité de décharge des NEMs (Witten et al., 2010).

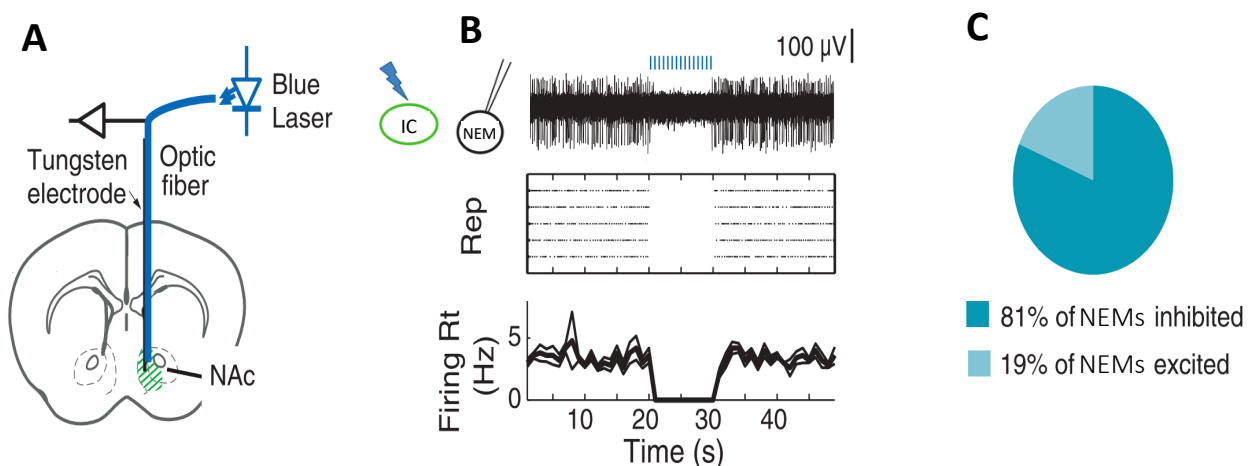


FIGURE.14 : Effet d'une activation optogénétique des interneurons cholinergiques (ICs) sur le comportement de décharge des neurones épineux moyens (NEMs). **A.** Dispositif implanté utilisant une optrode (fibre optique autour de laquelle des électrodes d'enregistrement sont placées) permettant de stimuler la ChR2 exprimé uniquement par les ICs et d'enregistrer les neurones avoisinants. **B.** Effet d'une stimulation des ICs sur le comportement de décharge d'un NEM. Les barres bleues verticales correspondent aux trains de stimulation (10s à 10Hz avec des pulse de 5ms). **C.** Graphique résumant les réponses moyennes des NEMs observées lors de la stimulation des ICs. Tiré de Witten et al. 2010

Dans cette même étude, l'activation *in vitro* des ICs nous renseigne sur la production de courant inhibiteur post synaptique (IPSC) chez les NEMs médiés par un courant de type GABA_A. L'étude plus approfondie de ces IPSC met en évidence la présence d'un relais intermédiaire entre ICs et NEMs. Ce relais se ferait via plusieurs populations d'interneurones présents dans le striatum (English et al., 2012). Plus précisément, les ICs semblent contrôler l'activité des NEMs, via une action sur les interneurones **NPY-NGF**. Cette connexion entre ICs et neurones NPY-NGF se ferait via les récepteurs nicotiniques des neurones NPY-NGF (Faust TW, Assous MA, 2017). Ces données nous révèlent que malgré une faible proportion d'ICs dans le striatum, ces derniers exercent un puissant contrôle sur les informations qui en sortent.

Après avoir présenté un point de vue relativement « cellulaire » de l'organisation du NAc, nous allons aborder la manière dont cette structure contrôle les processus motivationnels.

2.5. Rôle du NAc et de ses sous-régions dans le contrôle du comportement

2.5.1. Processus motivationnels sous-tendus par le NAc

Le NAc joue un rôle central dans les comportements de recherche de récompense. Toutefois, ce rôle est spécifique de certaines composantes comportementales. En effet, la lésion du NAc n'affecte pas les réponses instrumentales de faible effort requis pour obtenir des récompenses alimentaires (Reading & Dunnett, 1991) (Bezzina et al., 2008) (Yun, Nicola, et al., 2004). En revanche, la lésion ou l'inactivation pharmacologique du NAc induit de forts déficits dans des tâches où les animaux doivent soit fournir un effort plus conséquent, soit utiliser des stimuli pour guider leurs actions. (Di Ciano & Everitt, 2001)(Ito et al., 2004)(S. B. Floresco et al., 2008)(Chaudhri et al., 2010)(Stan B. Floresco et al., 2018) (Piantadosi et al., 2018) *pour revue* (J. D. Salamone et al., 2007). Par ailleurs, plusieurs études utilisant une tâche de discrimination chez le rat ont permis d'isoler certains processus mis en jeu dans le NAc lors de comportements de recherche de récompenses (Yun, Nicola, et al., 2004)(Ambroggi et al., 2011). Plus précisément, les auteurs ont utilisé une tâche opérante faisant appel à deux stimuli

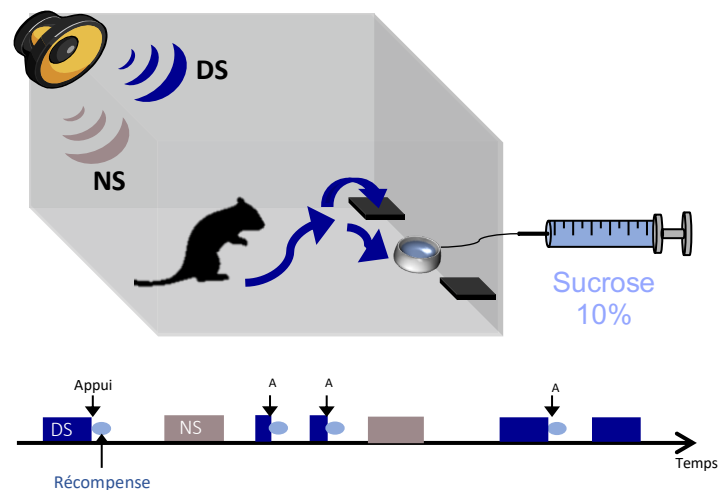


FIGURE.15 : Design expérimental d'une tâche comportementale de discrimination de stimuli auditifs. Un stimulus (DS) indique à l'animal qu'il doit appuyer sur un levier pour obtenir une récompense (du sucrose 10%). Un stimulus dénué de sens (NS) doit être ignoré par l'animal lorsqu'il est présenté.

discriminatifs présentés de façon aléatoire et non prédictible (FIGURE.15). Deux leviers sont disposés de part et d'autre d'une mangeoire centrale, un seul est actif et permet d'obtenir une récompense. Un premier stimulus, le DS (stimulus discriminatif), informe l'animal que s'il fournit une réponse (appuyer sur le levier actif) il sera récompensé par un peu de sucrose dans la mangeoire. Un second stimulus, le NS (stimulus neutre), est également présenté, mais aucune action opérante en réponse à ce stimulus n'est récompensée. L'animal apprend ainsi à discriminer les deux leviers et les deux stimuli. Après quelques semaines d'entraînement, les rats répondent au DS par un appui sur le levier actif et inhibent leurs réponses à la présentation du NS (Ghazizadeh et al., 2012).

Dans cette tâche, l'inactivation pharmacologique des récepteurs dopaminergiques du NAc a pour effet de diminuer de manière importante les réponses comportementales de l'animal au DS (Yun, Nicola, et al., 2004). C'est-à-dire que ce dernier appuie moins souvent sur le levier lorsqu'un DS est présenté. À cela s'ajoute une augmentation de la latence entre la présentation du DS et l'appui sur le levier. Ces augmentations de latence sont le reflet d'une implication moins vigoureuse de l'animal lorsque celui-ci répond. Ces résultats comportementaux, indépendants de toute altération motrice, illustrent clairement une moindre motivation de l'animal lorsque le NAc est inhibé (Berridge, 2004). Enfin, l'inactivation pharmacologique de la transmission glutamatergique pour effet d'augmenter les réponses non productives sur le levier inactif ainsi que sur le levier actif lors de la présentation du NS ou pendant l'intervalle inter-essai. Ces derniers résultats illustrent aussi un rôle complémentaire, inhibiteur, joué par le NAc pour réfréner des actions non pertinentes.

Des études postérieures ont montré que ces différents effets comportementaux sont sous-tendus par une contribution distincte du *core* et du *shell* (Ambroggi et al., 2011). En bloquant sélectivement la transmission glutamatergique dans le *core* ou dans le *shell* des effets distincts apparaissent. L'inactivation du *Core* diminue les réponses comportementales au DS et augmente la latence de réponse tandis que l'inactivation du *Shell* est sans effet sur les réponses au stimulus récompensé (DS), mais augmente significativement les actions non récompensées. En effet, les rats dont le *shell* est inactivé répondent plus fréquemment sur le levier quand le NS est présenté et pendant l'intervalle inter-essai. D'autres études ont souligné la capacité active du *Shell* à inhiber les comportements instrumentaux non renforcés pour, par

exemple, de la nourriture (S. B. Floresco et al., 2008), de l'alcool (Millan et al., 2010) de la drogue, comme la cocaïne (Peters et al., 2008). Ainsi, Stanislas Floresco propose que la fonction du *shell* soit de permettre une certaine flexibilité comportementale en favorisant le passage d'un comportement à un autre, par exemple, inhiber soudainement un comportement de recherche de nourriture si une menace dans l'environnement est détectée. Cette structure pourrait ainsi être vulgarisée comme une sorte de « sentinelle sensorielle » permettant des comportements adaptés au contexte environnemental (Villavicencio et al., 2018) *pour revue* (Stan B. Floresco, 2015).

Comme vu précédemment, le NAc est majoritairement constitué de NEMs qui se distinguent par une expression différente des récepteurs D1 et D2. À ce stade, nous sommes alors en droit de nous demander si ces populations exercent un rôle séparé dans les processus motivationnels supportés par le NAc.

L'ensemble des données rapportées aujourd'hui ne semblent pas tendre vers un consensus en vue d'une contribution radicalement distincte et opposée de ces populations. À titre d'exemple, dans des tâches de recherche de récompense, l'activation ou l'inhibition optogénétique des NEMs-D1 et NEMs-D2 semble affecter de la même manière les différentes étapes de la réalisation de ces tâches, en particulier l'intégration de stimuli prédisant des récompenses (Natsubori et al., 2017) (Lafferty et al., 2020). Dans d'autres études chez le rongeur, l'activation optogénétique NEMs-D1 semblerait faciliter la recherche de cocaïne, tandis que les NEMs-D2 auraient un effet supprimeur sur ce type de comportement (Lobo et al., 2011)(Bock et al., 2013). En 2016, Soares-Cunha et ses collègues montrent qu'une activation optogénétique des NEMs-D2 augmente la motivation vers des stimuli incitatifs, alors que leur inhibition a tendance à la réduire (Soares-Cunha et al., 2016). Une autre étude nuance ce résultat en montrant que l'activation des NEMs-D2 est suffisante pour générer des comportements d'autostimulation, mais, sans toutefois induire des préférences d'endroits conditionnées (Cole et al., 2018). Les différences de paradigmes expérimentaux utilisés et de résultat montrent aujourd'hui la difficulté d'intégrer le fonctionnement de ces populations de manière simplifiée dans un modèle général. D'autres travaux seront nécessaires pour élucider avec précision la contribution de ces deux populations dans le contrôle du comportement.

2.5.2. Activité électrophysiologique des neurones du NAc dans les comportements motivés

Sur le plan électrophysiologique, les neurones du NAc présentent une activité spontanée variable selon les neurones avec une moyenne autour de 4Hz. De plus, de nombreux neurones répondent à des stimuli auditifs ou visuels, mais ce, uniquement si l'animal a appris qu'ils prédisent des récompenses (Nicola, Yun, et al., 2004a)(Barry Setlow et al., 2003a). C'est donc le fruit de l'apprentissage de l'association qui permet le développement de ces réponses neuronales au stimulus. Chez le rongeur, des proportions équivalentes de réponses excitatrices et inhibitrices ont été observées. Chez le primate, la majorité des neurones du NAc (et du striatum) ne présentent pas d'activité spontanée. De ce fait, seules des excitations sont détectables (Cromwell et al., 2018)(Cromwell et al., 2005). S'il est possible que cette différence dépende de l'espèce, elle peut tout autant dépendre des différences expérimentales. En effet, la majorité des expériences chez le primate sont réalisées sur des animaux immobilisés dans une chaise alors que les études chez le rongeur sont réalisées sur des animaux libres de se mouvoir. En accord avec cette supposition, des enregistrements des neurones du striatum dorsal sur des rats immobilisés, mais vigiles montrent effectivement une activité spontanée qui apparaît plus faible que chez des animaux libres de leurs mouvements (Mahon et al., 2006). En ce qui concerne l'activité du NAc dans les processus qui guident la recherche de récompenses, des enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés chez le rat durant la tâche de discrimination (*voir plus haut*). Ces travaux ont montré que le DS est beaucoup plus représenté que le NS dans l'activité du NAc. D'une part, on observe une proportion beaucoup plus importante de neurones qui encodent les stimuli qui prédisent des récompenses par rapport à des stimuli neutres et d'autre part, l'amplitude de la réponse au DS est bien plus importante que celle au NS. Ces résultats illustrent un encodage de la valeur prédictive des stimuli effectués par les neurones du NAc (Nicola, Yun, et al., 2004). En outre, on observe que l'amplitude de cette activation est corrélée à la vigueur émise par la suite par l'animal pour compléter la tâche (McGinty et al., 2013). En effet, plus les neurones du NAc répondent intensément au DS, et plus l'animal s'approche rapidement du levier pour appuyer, révélant ainsi l'encodage moment-après-moment de la motivation de l'animal à s'engager dans la tâche. Ces corrélats électrophysiologiques concordent avec l'augmentation des latences de réponse observées

lors de l'inactivation du NAc. Toutefois, nous avons vu précédemment des contributions distinctes du *Core* et du *Shell* dans les tâches de recherche de récompense. Observe-t-on, de la même manière, des activités différentes entre les neurones du *Core* et du *Shell* dans ces processus ?

En effet, la contribution comportementale différente du *Core* and *Shell* suggère que les neurones de ces deux structures présentent un encodage différent. Il a été montré que dans ces deux régions, les neurones répondent aux mêmes événements comportementaux (stimuli, actions, récompense), mais dans des proportions légèrement différentes (Ambroggi et al., 2011) (FIGURE.16 A et B). Ces résultats montrent ainsi que les différences comportementales observées après inactivation du *core* et du *shell* ne dépendent pas d'un encodage radicalement différent, mais plutôt du fait que leurs projections ciblent des structures différentes.

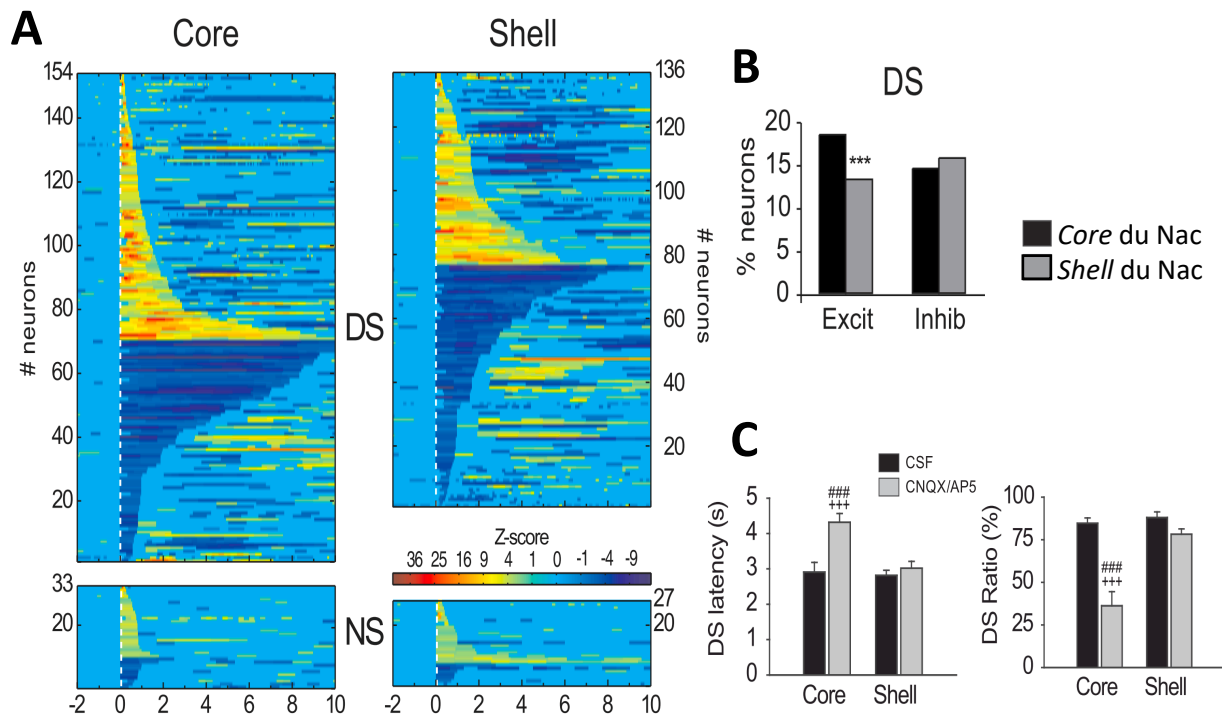


FIGURE.16 : Différence d'activité dans le *Core* et le *Shell* du noyau accumbens et effets comportementaux de leurs inactivations pharmacologiques respectives. **A**. Activité des neurones du *Core* et du *Shell* du NAc en réponses aux stimuli (chaque ligne représente un neurone). La ligne verticale en pointillé blanc indique l'occurrence du DS informant l'animal qu'il peut s'engager dans l'action pour obtenir une récompense. *En bas*, activité en réponse au NS. **B**. Pourcentage de neurones répondant, par une excitation (à gauche) ou une inhibition (à droite) à la suite de la présentation du DS. **C**. Effets comportementaux d'une inhibition pharmacologique du *Core* ou du *Shell*. A gauche, sont représentés les latences moyennes de réponse au DS, c'est-à-dire la durée moyenne que l'animal a mis à s'engager dans la recherche d'une récompense. A droite, le DS Ratio, c'est-à-dire le pourcentage de DS présentés suivi par l'obtention d'une récompense. L'inactivation du *Core* perturbe l'animal dans la recherche de récompense. Tiré de F. Ambroggi et al., 2011.

2.6. Afférences au noyau accumbens

Le modèle classique des ganglions de la base propose que la fonction des différents territoires striataux soit de traiter les informations corticales et de les intégrer avec les signaux dopaminergiques qui les modulent. Cependant, de nombreuses autres structures que le cortex projettent de façon importante au NAc. Nous verrons que ces afférences externes aux ganglions de la base jouent un rôle fondamental dans le contrôle de l'activité des neurones du NAc et ainsi que dans la motivation à s'engager dans l'action.

Plusieurs régions associées à des processus limbiques projettent des **afférences excitatrices** sur le NAc. Plus précisément, les parties médianes et latérales du **cortex préfrontal**, le **cortex enthorinal**, le **cortex cingulaire antérieur**, l'**hippocampe** et l'**amygdale basolatérale** sont les principales afférences glutamatergiques reçues. Nous pourrions également rajouter les neurones dopaminergiques de la VTA qui ont montré qu'ils colibéraient également du glutamate (*voir plus loin*) ou les neurones glutamatergiques du noyau pédonculo-pontin (Parent, 1990). Les topographies de ces projections varient selon la distinction *Core* et *Shell* du NAc. En effet, le *Shell* est préférentiellement contacté par les parties ventrales du cortex préfrontal ainsi que par les parties médianes des aires orbitales et insulaires. À l'inverse, le *Core* semble être majoritairement contacté par les parties dorsales du cortex prélimbiques et insulaires (Brog et al., 1993). Bien que l'existence de **projections thalamiques** sur le striatum ait été identifiée depuis une quarantaine d'années, l'étude de leur rôle fonctionnel a été remise à l'ordre du jour récemment. Ces projections proviennent des noyaux intralaminaires du thalamus, une appellation qui englobe les noyaux **paraventriculaire**, parateniale, intermediodorsale, rhomboïde, **centro médian** et **parafasciculaire** (Y. Smith et al., 2004). Dans cet exposé, nous nous intéresserons aux projections les plus classiques pour lesquelles de nombreuses données fonctionnelles sont disponibles. Puis dans un troisième chapitre nous aborderons plus dans le détail les afférences en provenance de deux noyaux thalamiques : le noyau **paraventriculaire** ainsi qu'au noyau **parafasciculaire**. Ce dernier englobe chez le rongeur le noyau **centromédian** présent chez le primate (Y. Smith et al., 2004).

2.6.1. Afférence dopaminergique :

Le NAc est innervé par des afférences dopaminergiques provenant majoritairement de l'ATV (Beckstead et al., 1979). Le modèle classique postule que ces afférences vont jouer un rôle essentiel dans la modulation des entrées corticales. Les afférences dopaminergiques contactent fortement les NEMs, avec qui ils forment des synapses « en passant » et des synapses symétriques sur leurs arbres dendritiques (Freund et al., 1984)(C R Gerfen, 1988). Il existe également des synapses dopaminergiques sur les terminaisons axonales de certaines afférences comme par exemple sur les ICs et qui permettent le contrôle de la libération d'ACh (Ding et al., 2010). De plus, certains auteurs ont proposé que la libération de dopamine puisse se produire non seulement au niveau synaptique, mais aussi de manière plus diffuse, volumétrique, dans le milieu extracellulaire (Garris et al., 1994). Il est important de garder à l'esprit que l'action de la dopamine est **neuromodulatrice**, c'est-à-dire qu'elle n'entraîne pas de signalisation rapide, comme pourrait le faire le glutamate (Nicola, Hopf, et al., 2004)(Hjelmstad, 2004)(Nicola, Hopf, et al., 2004).

Toutefois, les neurones identifiés comme « dopaminergiques » ne libèrent pas uniquement de la dopamine. En effet, des résultats précurseurs obtenus pour la première fois en 1976 montrent que l'activation artificielle de la SNc provoque des EPSP rapides dans le striatum (Kitai et al., 1976), des résultats incompatibles avec la seule libération de dopamine. De nombreuses études ont, par la suite, apporté un éclairage à ces mécanismes de signalisation rapide. Deux informations importantes ont changé la vision classique du fonctionnement de ces régions dopaminergiques. Premièrement, tous les neurones de projection de l'ATV ne sont pas nécessairement dopaminergiques, des neurones GABAergiques (~30%) et glutamatergiques (~5%) cohabitent dans ces régions (Kawano et al., 2006) (Yamaguchi et al., 2007)(Nair-Roberts et al., 2008). Deuxièmement, certains neurones dopaminergiques colibèrent plusieurs neurotransmetteurs, tels que du glutamate ou du GABA en même temps que de la dopamine (Stuber et al., 2010)(Root et al., 2014). En ce qui concerne les projections de l'ATV vers le NAc, certains neurones colibèrent de la dopamine et du glutamate (Morales & Margolis, 2017) en contactant directement les NEMs (Stuber et al., 2010) (Tecuapetla et al., 2010). La nature de cette interaction complexe est encore aujourd'hui à l'étude.

De manière générale, la dopamine module l'excitabilité des NEMs et donc leur réceptivité à d'autres afférences. De plus, il semble que la chronologie et le mode de libération de la dopamine soient des facteurs importants dans la fonction à laquelle ce neurotransmetteur est lié. La libération dite « **tonique** » de dopamine, c'est-à-dire une libération régulière sur une échelle temporelle relative à la minute, se fait de manière extrasynaptique et affecte des populations relativement larges de neurones. Cette libération module ainsi la réceptivité du NAc à différentes afférences excitatrices. Un autre mode de libération de la dopamine existe, on parle de libération « **phasique** » lorsque les neurones dopaminergiques émettent de brèves bouffées d'activation (Grace & Bunney, 1983) (Grace & Bunney, 1984). Ces bouffées d'activations jouent un rôle crucial dans les mécanismes d'apprentissage et d'anticipation de récompenses (*Voir section 1.2.1.2*) (Wolfram Schultz, 2007).

La dopamine accumbale a aussi une action sur les ICs. En effet, certaines afférences dopaminergiques viennent contacter monosynaptiquement les ICs (Dimova et al., 1993). Empiriquement il a été observé que la libération de dopamine était étroitement corrélée à des variations synchrones et opposées de l'activité des ICs. Ces oppositions d'activité ont longtemps été interprétées comme une action antagoniste de ces neurotransmetteurs dans le fonctionnement de la circuiterie striatale (F.-M. Zhou et al., 2002) (Pisani et al., 2003). Cette idée a été confortée par certaines observations d'un effet opposé de ces neurotransmetteurs sur l'excitabilité des NEMs (Calabresi et al., 2000) (Centonze et al., 2003). Toutefois, d'autres

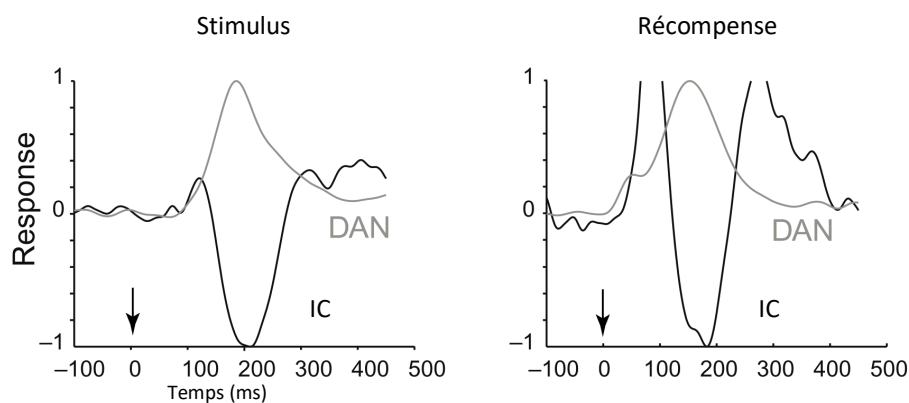


FIGURE.17 : Variations moyennes de l'activité des neurones dopaminergiques (DAN) et cholinergiques (IC) chez le singe en réponse à un stimulus visuel (à gauche) et en réponse à une récompense (à droite). Notez que le temps est en millisecondes. Tiré de Morris G. et al., 2004.

travaux sur le striatum suggèrent une contribution plus collaborative entre DA et ACh. En effet, les neurones dopaminergiques et les interneurons cholinergiques sont tous deux nécessaires dans la recherche de récompenses, avec toutefois des activités en opposition (FIGURE.17). Ces différences d'activités semblent être le fruit de complexes interactions présynaptiques entre ces populations. Par exemple, les terminaisons dopaminergiques sont sensibles pré-synaptiquement à une libération d'ACh par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques (Zoli et al., 2002) (Cachope et al., 2012). L'action dépolarisante ou hyperpolarisante de l'ACh semble également dépendre de la fréquence de décharge du neurone dopaminergique (H. Zhang & Sulzer, 2004). À l'inverse, la libération phasique de dopamine semble induire des hyperpolarisations des ICs via le récepteur D2 (Kreitzer, 2009) *voir plus haut*. Ensemble, ces résultats montrent que les interactions entre DA et ACh sont complexes. On peut toutefois souligner que ces deux populations interviennent distinctement, mais de manière concertée en réponse à des stimuli prédictifs et des récompenses (Y. F. Zhang & Cragg, 2017).

Pour en revenir au rôle de la dopamine dans le contrôle du comportement, l'inactivation des afférences dopaminergique via l'injection de baclofène dans l'ATV diminue de manière importante les réponses comportementales, mais aussi la réponse des neurones du NAc à des stimuli qui guident l'obtention de récompenses dans la tâche DS (Yun, Wakabayashi, et al., 2004). Cependant, l'activité des neurones du NAc pour les autres événements comportementaux de la tâche (appui sur le levier, récupération de la récompense) n'est pas modulée. De même, l'injection d'antagonistes dopaminergiques D1 ou D2 dans le NAc produit les mêmes effets comportementaux (Nicola, 2010). Ce résultat, conforté par d'autres travaux (Di Ciano et al., 2001), *pour revue* (Nicola, 2007), est concordant avec l'effet de l'activation optogénétique des D1-NEMs et D2-NEMs qui augmentent tous deux la motivation pour répondre à des stimuli prédictifs. Comme rappelé plus haut, l'activité de ces deux populations est similaire dans des tâches analogues (*voir plus haut*). L'ensemble de ces travaux suggèrent ainsi que les neurones D1-NEMs et D2-NEMs jouent un rôle coordonné dans l'établissement de la motivation à s'engager dans l'action. Ces manipulations montrent un rôle important de la dopamine dans l'intégration de stimuli incitatifs. Toutefois, comme nous l'avons précisé l'action de la dopamine est principalement modulatrice. Qu'elles sont

donc les afférences qui induisent ces excitations dans le NAc en réponse ces stimuli motivants ?

2.6.2. Cortex préfrontal

Le cortex préfrontal (CPF) chez le rat est analogue au cortex cingulaire antérieur chez l'Homme. Cette région corticale peut être divisée en trois régions cyto-architectoniques distinctes : le cortex prelimbique, le cortex infralimbique et le cortex cingulaire antérieur (Laubach et al., 2018)(FIGURE.18). Le *Core* du NAc (NAcC) reçoit préférentiellement des afférences provenant du cortex cingulaire antérieur et du cortex prelimbique, alors que le *Shell* est contacté principalement par le cortex infralimbique (Brog et al., 1993) (L. Heimer et al., 1991b). Le CPF est, de manière générale, associé à de nombreuses fonctions cognitives, affectives lié à la recherche de récompenses. Les informations « *top down* » que le CPF envoie au NAc semblent être importantes pour guider des comportements nécessitant un haut degré d'attention (Christakou et al., 2004), mais aussi faciliter certains processus de prise de décision dépendant d'un contexte (Stan B. Floresco et al., 1999), ou encore aider à l'évaluation de coût/bénéfice (Stopper et al., 2014). En effet, la déconnexion du CPF avec le NAcC chez le rat induit un biais dans l'appréciation de l'effort à fournir pour obtenir une récompense, avec une tendance à choisir les options nécessitant le moins d'effort et amenant aussi le moins de récompenses (Hauber & Sommer, 2009).

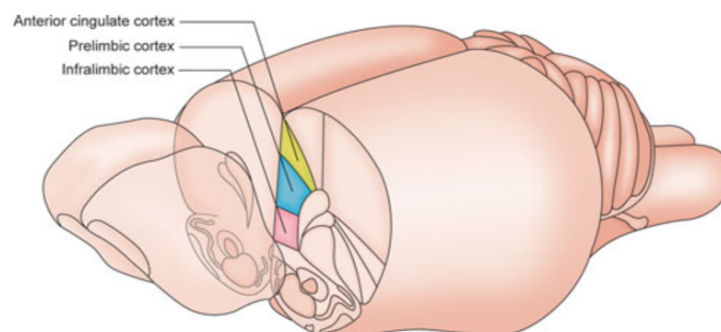


FIGURE.18 : Organisation du cortex préfrontal chez le rat. Le cortex cingulaire antérieur (*anterior cingulate cortex*), le cortex prelimbique (*prelimbic cortex*) et le cortex infralimbique (*infralimbic cortex*) projettent au NAc

Chez le rongeur, le **cortex prélimbique** (aire de Broadman 32) est généralement associé à la recherche de récompenses naturelles, mais aussi dans la recherche de drogues comme de la cocaïne. En effet, cette région s'active particulièrement pour des stimuli conditionnés liés à l'obtention de cocaïne. Chez le rat, l'inactivation optogénétique de cette région du PFC réduit la motivation pour cette drogue (Stefanik et al., 2016). Par ailleurs, l'action conjointe de la dopamine sur le PL participe à la recherche de cocaïne déclenchée par des stimuli (*cue-induced seeking*). En ce qui concerne la recherche de récompenses naturelles guidée par des stimuli, **l'inactivation pharmacologique de cette région a cependant un impact très modéré sur les réponses électrophysiologiques dans le NAc** aux stimuli (Akinori Ishikawa et al., 2008). Ce changement d'activité produit une altération mineure de la performance comportementale. Le PL semble ainsi exercer une faible influence sur l'activité des neurones du NAc. Ces résultats soulignent une participation modérée du PL dans la recherche récompense guidée par des stimuli en comparaison à d'autres signaux reçus par le NAc. Toutefois, son implication importante dans certains processus motivationnels « artificiels » en fait une cible de choix dans l'étude de certaines pathologies comme l'addiction à la cocaïne (McGlinchey et al., 2016).

Le **cortex infralimbique (CIL)** correspond à la partie ventro-médiane du CPF (aire de Broadman 25). Cette région corticale innerve densément le *Shell* du NAc (NAcS) et dans une moindre mesure la partie médiale du *Core* (Henk W. Berendse et al., 1992). Le CIL semble jouer un rôle important dans les processus **d'extinction d'associations** précédemment apprises. Plus précisément, lorsqu'un processus habituel s'est développé, l'inhibition du cortex infralimbique restaure un processus dirigé vers un but (Killcross & Coutureau, 2003)(K. S. Smith et al., 2012). Par ailleurs, une étude de peur conditionnée, associant un stimulus sonore à un choc électrique, montre des activations électrophysiologiques dans l'IL en fin de phase d'extinction de l'association (Mohammed R. Milad & Quirk, 2002). En accord avec ces résultats, la stimulation électrique de l'IL ralentit l'expression comportementale d'extinction (M R Milad et al., 2004). Il semble donc que les processus d'extinction recrutent les neurones de l'IL qui participent à l'inhibition de la réponse apprise. Par ailleurs, l'inactivation pharmacologique de l'IL dans la tâche de stimuli discriminatifs fait émerger des réponses non productives, comme des appuis sur le levier inactif ou sur le levier actif en dehors de la

présentation du DS (A. Ishikawa et al., 2008). Ces réponses non productives sont aussi accompagnées d'une forte activation électrophysiologique des neurones du *Shell* en réponse à des stimuli neutres (Ghazizadeh et al., 2012). Il semble ainsi que l'IL opère une répression essentielle sur ces comportements non pertinents dans un contexte de recherche de récompense en contrôlant l'activité des neurones du *Shell*.

Le **cortex cingulaire antérieur** (CCA) semble être impliqué dans **l'évaluation de coûts / bénéfice d'une action**. Ses projections sur le NAc se font majoritairement sur le *Core* (Henk W. Berendse et al., 1992). Dans une expérience chez le rat, Walton et ses collaborateurs proposent aux animaux de choisir entre deux options : une issue faiblement récompensée, mais demandant un faible effort physique ou une issue fortement récompensée, mais demandant un gros effort physique. De manière générale, les rats choisissent l'option forte récompense / gros effort. La lésion du CCA inverse ce choix (Walton et al., 2003). Ces altérations ne peuvent être attribuées à un simple déficit moteur ou un défaut de navigation spatiale, car, si l'effort à fournir est semblable dans les deux issues, l'animal choisira l'option la plus récompensée. La question de savoir si cet effet dépend uniquement des projections de CCA sur le NAc reste ouverte.

2.6.3. Afférences de l'amygdale

Depuis longtemps, l'amygdale est considérée comme une structure importante dans les processus émotionnels, *pour revue* (LeDoux, 2000). Cette structure reçoit un grand nombre d'informations sensorielles et joue un rôle dans le traitement des stimuli environnementaux à la fois **appétitifs** et **aversifs**. C'est plus précisément, la partie **basolatérale** de l'amygdale qui projette le plus fortement sur le NAc (Christie et al., 1987). Le circuit liant **l'amygdale basolatérale (ABL)** au NAc a été décrit comme essentiel pour former des associations entre stimuli et leurs conséquences. En effet, cette structure convoie des informations sensorielles importantes dans la formation de réponses pavloviennes et conditionnées (B. Setlow et al., 2002), (Everitt et al., 2003). L'activité électrophysiologique des neurones de l'ABL encode la survenue de stimuli environnementaux (FIGURE.19. A). Cette activation se fait en deux phases. De manière intéressante, une première activation **précoce** débute **20ms** après le stimulus et ne semble pas être exclusive aux stimuli prédisant des récompenses. Toutefois, il a été montré que cette activité serait à l'origine de l'activation d'une partie des neurones du NAc, s'activant

autour de **80ms**, uniquement pour les stimuli prédisant des récompenses (FIGURE.19 B et C). Ces activations rapides semblent informer le NAc de l'arrivée dans l'environnement de stimuli « saillants ». Entre 100ms et 3000ms après le stimulus, une seconde activation des neurones de l'ABL est plus soutenue pour les stimuli prédisant des récompenses (stimulus discriminatif) que pour ceux dénués de sens (stimulus neutre) (FIGURE.19 D). Cette seconde réponse, plus spécifique, semble cette fois-ci encoder la valeur attribuée aux stimuli. L'inactivation pharmacologique de l'ABL entraîne une diminution marquée des réponses neuronales du *Core*, ainsi qu'une dégradation majeure de la performance de l'animal dans la tâche de discrimination (Ambroggi et al., 2008). Ainsi, les altérations comportementales produites par une perturbation du fonctionnement de l'ABL suggèrent que ce système permet de communiquer qu'un signal saillant est présent et donner l'opportunité d'obtenir une récompense. Sans ces informations, les neurones du *Core* ne sont plus en mesure de produire un signal motivationnel permettant de s'engager dans l'action en réponse au stimulus. Il semble important d'ajouter que cette activation rapide des neurones du NAc semble être potentialisée par la libération conjointe de dopamine provenant de la voie mésolimbique

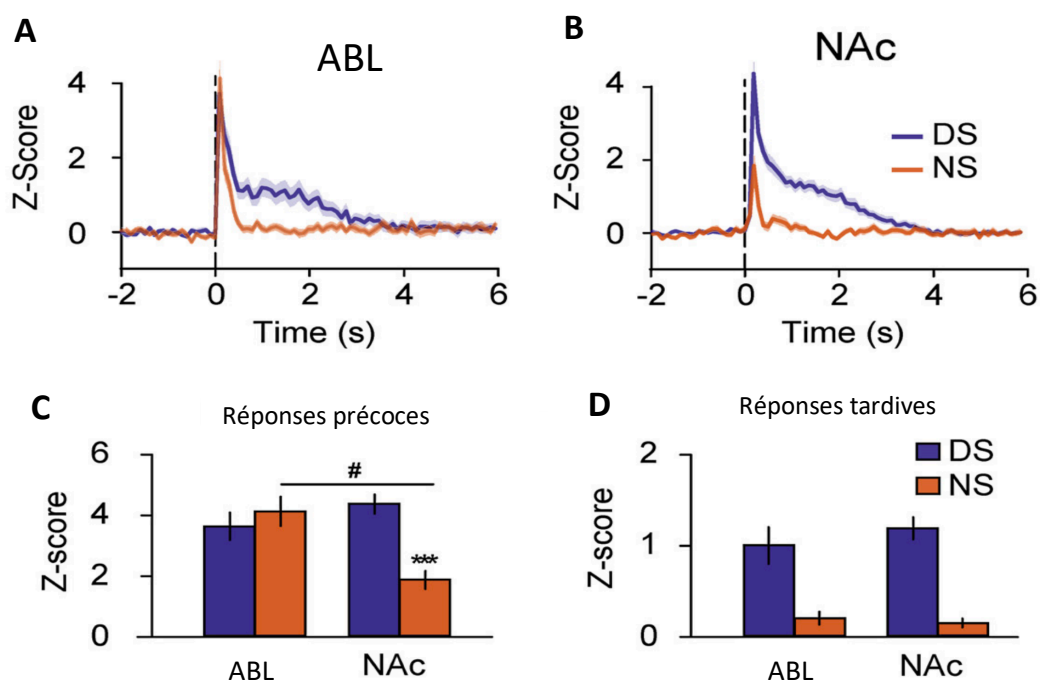


FIGURE.19 : Activité électrophysiologique de l'amygdale basolatérale (ABL) et du noyau accumbens (NAc) dans une tâche de recherche de récompense. **A** et **B**. Activité électrophysiologique moyennée des neurones de l'ABL (à gauche) et du NAc (à droite) lors de la présentation de stimuli discriminatifs (DS) et de stimuli neutres (NS). **C** et **D**. Amplitude des réponses précoces (à gauche) et tardives (à droite) dans l'ABL et le NAc. (Tiré de F. Ambroggi et al., 2008)

(Yun, Wakabayashi, et al., 2004)(Ambroggi et al., 2008). En effet, il a été montré par une expérience d'inactivation croisée que les signaux glutamatergiques de l'ABL et dopaminergiques de l'ATV sont tous deux nécessaires. Ces travaux suggèrent que la dopamine pourrait permettre de potentialiser les signaux de saillance émis par l'ABL.

2.6.4. Afférences de l'hippocampe

Lorsque l'on pense à un événement plaisant, l'endroit et le contexte dans lequel s'est déroulée la scène nous viennent généralement aussi à l'esprit. Les associations entre contexte et émotions sont assurées par l'hippocampe et le NAc. L'hippocampe est une structure bilatérale sous les portions temporales et postérieures du néocortex. Cette région envoie des afférences au noyau accumbens et influence de manière importante son activité de décharge (Britt et al., 2012). La force de ces connexions semble relativement plastique et permet de créer des associations entre des contextes et comportements appropriés, en particulier lors de la recherche de récompense (LeGates et al., 2018). La partie dorsale et ventrale de l'hippocampe se différencie par des connectivités et fonctions différentes. Ce découpage sur le plan longitudinal sépare la partie proche du septum, définie comme la partie dorsale de l'hippocampe, des régions temporales qui forment la partie ventrale de l'hippocampe (Moser & Moser, 1998)(L. W. Swanson & Cowan, 1981). De manière générale, l'hippocampe ventral projette plus massivement sur le NAc et des altérations de cette voie semblent particulièrement affecter la capacité à établir une mémoire spatiale reliée à des récompenses (LeGates et al., 2018).

2.6.4.1 Hippocampe ventral

Les afférences de **l'hippocampe ventral (Hv)** se concentrent dans la partie médiane du *Shell* du Nac (Britt et al., 2012) (FIGURE.20). De manière générale, des dysfonctionnements des connexions entre l'HPv et le NAc ont été associés à des troubles de la motivation comme la dépression (Bagot et al., 2015). De plus, les afférences de l'Hv sont aussi impliquées dans certains processus de prise de décision relatifs à des aspects temporels (Abela et al., 2015). Les neurones de l'Hv projetant sur le NAc sont modulés par l'emplacement associé à une récompense (Ciocchi et al., 2015), montrant une implication de cette aire dans des aspects spatiaux de la recherche de récompense.

Des approches électrophysiologiques *in vitro* ont montré que l'**Hv** est capable d'induire des dépolarisations des neurones du NAc de manière stable, permettant ainsi à d'autres afférences comme celles du **CPF** d'induire des potentiels d'action (O'Donnell and Grace, 1995). Il semble que la force synaptique des afférences de l'Hv soit particulièrement renforcée après l'injection de cocaïne. (Britt et al., 2012). De plus, ce circuit semble important dans la formation de préférence d'endroit conditionnée pour la cocaïne (Y. Zhou et al., 2019). L'hippocampe ventral semble être un lieu de stockage d'une forme de mémoire spatiale relié à la recherche de récompenses.

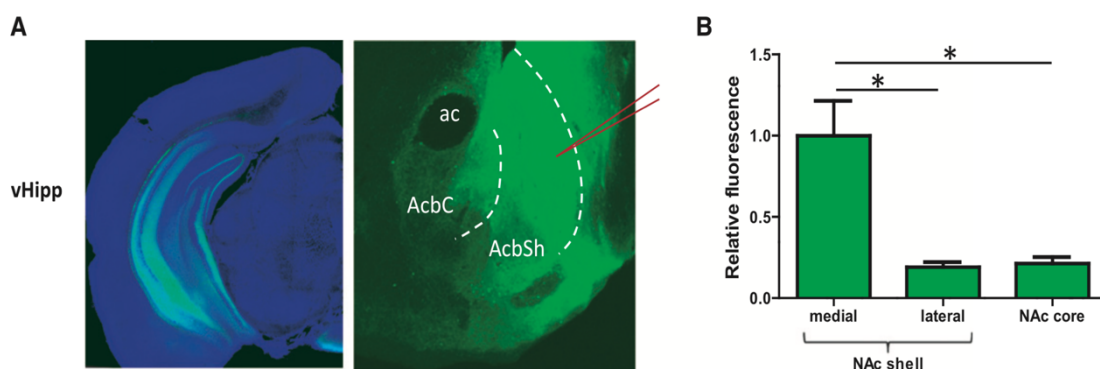


FIGURE.20 : Projections de l'hippocampe ventral (*vHipp*) sur les différents territoires du NAc. **A.** Coupe coronale du cerveau de rats montrant l'expression de la protéine fluorescente EYFP après injection dans l'hippocampe ventral. **B.** Quantification de la fluorescence moyenne dans les différentes régions du NAc. (Tiré de J. P. Britt et al., 2012).

2.6.4.2 L'Hippocampe dorsal

L'hippocampe dorsal (Hd) est classiquement associé à la formation de mémoire épisodique ou encore à la capacité à naviguer efficacement dans un environnement (Fanselow & Dong, 2010). De manière moins évidente, les projections de l'**Hd** sur le NAc permettent d'intégrer des informations contextuelles. En effet, les neurones pyramidaux de CA1 projettent à la fois sur les NEMs et sur les FSI du NAc. Ces connexions monosynaptiques sont nécessaires pour mémoriser des préférences d'endroit lié à l'obtention de sucrose (Trouche et al., 2019). Les afférences de l'**Hd** semblent importantes pour guider des comportements appétitifs et garder en mémoire le contexte spatial associé. Ces associations sont particulièrement importantes dans les processus de conditionnement et de rappel basé sur indices spatiaux (Ito et al., 2008) (Lansink et al., 2009). Une étude récente souligne

l'importance d'une communication entre l'Hd et le NAc via les vagues d'ondulation aiguës (*Sharp Waves Ripple*) émises par l'Hd. Ces ondes permettraient aux NEMs de former une mémoire spatiale du chemin amenant à des récompenses. Ces représentations semblent spécifiques de l'**Hd** (Sosa et al., 2020).

Synthèse :

Le striatum est classiquement considéré comme une structure recevant des afférences à dominance corticale (Garrett E. Alexander & Crutcher, 1990)(DeLong, 1990)(Nicolas Maurice, Deniau, Glowinski, et al., 1998). Ce modèle se fonde sur les premières études anatomiques ayant catégorisé les ganglions de la base comme un circuit en boucle fermée. C'est-à-dire un circuit recevant des informations corticales qui seraient réexpédiées au cortex après un passage par les voies directe et indirecte. Les données de ces dernières décennies illustrent une extrême convergence d'afférences distinctes vers le NAc, et en particulier des afférence sous corticales (Humphries & Prescott, 2010)(Khamassi & Humphries, 2012). Comme vue précédemment, dans un contexte de recherche de récompense, la perturbation des afférences sous-corticales comme celles provenant de l'ATV ou encore de l'ABL semblent induire des déficits motivationnels bien plus conséquents que ceux engendrés par des perturbations corticales. Ces données, et bien d'autres ont amené une réelle remise en question des anciens modèles de fonctionnement des ganglions de la base, et non uniquement pour le NAc. En effet, les ganglions de la base sont des structures particulièrement conservées chez les espèces et dont l'origine semble précéder l'apparition d'un cortex. Comprendre comment ces réseaux sous-corticaux fonctionnent permettra d'aborder avec une meilleure compréhension l'étude de comportements motivés plus complexes.

2.7. Intérêt récent pour les afférences thalamiques au noyau accumbens

Dès les années 1980, l'étude anatomique de la topographie des projections des noyaux thalamiques vers le NAc soulevait certaines interrogations quant à leur fonction (Phillipson & Griffiths, 1985). En effet, le thalamus et les ganglions de la base sont phylogénétiquement plus anciens que le cortex (Reiner et al., 1998) et leur communication est particulièrement développée. Chez le rongeur, malgré un volume du thalamus dix fois inférieur à celui du cortex, ce premier est à l'origine d'un quart des projections reçues par le striatum (Huerta-Ocampo et al., 2014). Dans la partie la plus médiane du thalamus, on distingue une constellation de petits noyaux ; **les noyaux intralaminaires et les noyaux la ligne médiane du thalamus**. Un groupe dorsal est constitué des noyaux **paraventriculaire**, paraténial et intermédiodorsal, qui semble être impliqué dans des fonctions viscéro-limbiques. Un groupe latéral se compose des noyaux centrolatéraux et para-centraux et de la partie antérieure du noyau centromédian, ces derniers auraient un rôle dans divers processus cognitifs. Un groupe ventral se compose du noyau reuniens et rhomboïde, de la part postérieure du noyau centromédian et seraient impliqués dans le traitement d'informations sensorielles multimodales. Enfin, un groupe postérieur inclut le noyau **centromédian** et le **noyau parafasciculaire** (Van Der Werf et al., 2002). Ces derniers semblent être impliqués dans des processus moteurs et limbiques et feront, avec le noyau paraventriculaire, l'objet d'une étude plus approfondie dans les parties suivantes.

CHAPITRE III : Afférences thalamiques sur le noyau accumbens

3.1. Noyau paraventriculaire du thalamus

3.1.1. Anatomie

Chez le rongeur, le PVT est un noyau proéminent présent au niveau de la ligne médiane dorsale du thalamus. Il s'insère contre le plancher ventral du 3^e ventricule et possède une forme allongée le long de l'axe rostro-caudal (Paxinos & Watson, 2013). Ce noyau se distingue par deux groupements de cellules divisant anatomiquement la partie antérieure (PVTa), commençant chez le rat à -0.8mm à parti du Bregma et selon l'axe antéro-postérieur, de celle postérieure (PVTp), commençant à -3,65mm (Gurdjian, 1927). Une étude récente nous renseigne sur la présence de deux types neuronaux distincts dans le PVT. Ces populations (type I et type II) ont été différenciées sur l'expression du récepteur à la dopamine D2 ainsi qu'un neuropeptide : la galanine. Cette ségrégation s'opère selon un gradient rostro-caudal, avec une forte proportion de neurones de type I dans le PVTp et une forte proportion de type II dans le PVTa. Ces deux populations semblent très peu interagir entre elles ce qui suggère que les informations traitées par le PVT pourraient se faire via deux circuits indépendants (Gao et al., 2020).

3.1.2. Connectivité

De manière générale, le PVT est richement afférenté et reçoit des informations très diverses. Ces informations reçues semblent être de nature viscérale, gustative, nociceptive, circadienne ou encore relative aux fonctions exécutives (Kirouac, 2015). Ces différentes afférences convoient un cocktail de neurotransmetteurs particulièrement riche, comprenant de la norépinephrine provenant du locus coeruleus, du noyau du tractus solitaire et de la formation réticulée (Phillipson & Bohn, 1994) (Otake et al., 1995), de la dopamine provenant de l'hypothalamus et de la substance grise périaqueducule (S. Li et al., 2014), de la corticolibérine provenant de l'amygdale et du noyau des stria terminalis (BNST) (Otake & Nakamura, 1995), de l'orexine, aussi nommée hypocretine, provenant de l'hypothalamus (Peyron et al., 1998). Le PVTa et le PVTp reçoivent des afférences spécifiques. L'étude plus

approfondie de cette organisation révèle que le PVTa reçoit des projections abondantes provenant de l'hippocampe ventral et du cortex infralimbique. Le PVTP, quant à lui, est ciblé par les cortex prélimbique, infralimbique et insulaire antérieure. Ces dernières régions semblent transmettre au PVTP des informations relatives aux fonctions exécutives, au goût et à des sensations viscérales (Kirouac, 2015). En ce qui concerne les afférences orexinergiques, elles semblent toucher l'intégralité du PVT mais avec une concentration plus forte au niveau du PVTP (Kirouac et al., 2005). Par ailleurs, il a été montré *in vitro* que la libération d'orexine dans le PVT induit une dépolarisation importante de la majorité des neurones (Ishibashi et al., 2005)(Kolaj et al., 2007).

En ce qui concerne les projections émanant du PVT, ce noyau envoie des projections glutamatergiques et peptidergiques sur de nombreuses régions limbiques comme le BNST (Dong et al., 2015), le noyau central de l'amygdale (S. Li & Kirouac, 2008), le cortex préfrontal (Huang et al., 2006), l'hypothalamus (Csáki et al., 2000) et aussi de **fortes projections sur le NAc** (Parsons et al., 2007) (Dong et al., 2017). De manière intéressante, les mêmes neurones ont des collatéraux d'axones qui projettent à la fois sur le NAc, le noyau central de l'amygdale et sur le BNST. Cette organisation laisse envisager une possible action coordonnée du PVT sur les structures qu'il contacte.

3.1.3. Rôle fonctionnel du PVT

Le rôle fonctionnel du PVT a été particulièrement étudié ces dernières années. Ce noyau a une connectivité et une neurotransmission particulièrement complexe ce qui ne facilite pas son étude. La diversité des messagers chimiques et des afférences qu'il reçoit l'implique dans des comportements relativement différents. À cela s'ajoute une distinction de plus en plus marquée entre PVTa et PVTP à la fois sur le plan morphologique et fonctionnel, *pour revue* (Barson et al., 2020). Dans cet exposé, nous nous concentrerons sur les travaux impliquant directement ou indirectement le PVT dans l'expression de comportements motivés.

Les premières études reliant le PVT à des aspects relatifs aux récompenses datent de 1982. Clavier et Gerfen montraient alors que des rats étaient capables de s'autostimuler lorsque l'on plaçait une électrode dans la partie médiane du PVT (Clavier & Gerfen, 1982) ; ajoutant ainsi cette région à la longue liste de structures au potentiel renforçant. Plus récemment, des études optogénétiques ont permis d'apporter plus de précisions quant à l'implication des différentes sous parties du PVT dans ces comportements.

En effet, l'activation optogénétique des terminaisons du PVTa dans le *Shell* du NAc diminue la recherche de récompense et semble avoir des effets aversifs (FIGURE.21) (Do-Monte et al., 2017). Cette même étude rajoute que la photo-inhibition du PVTa augmente la recherche de récompense, en particulier quand une récompense attendue n'a pas été

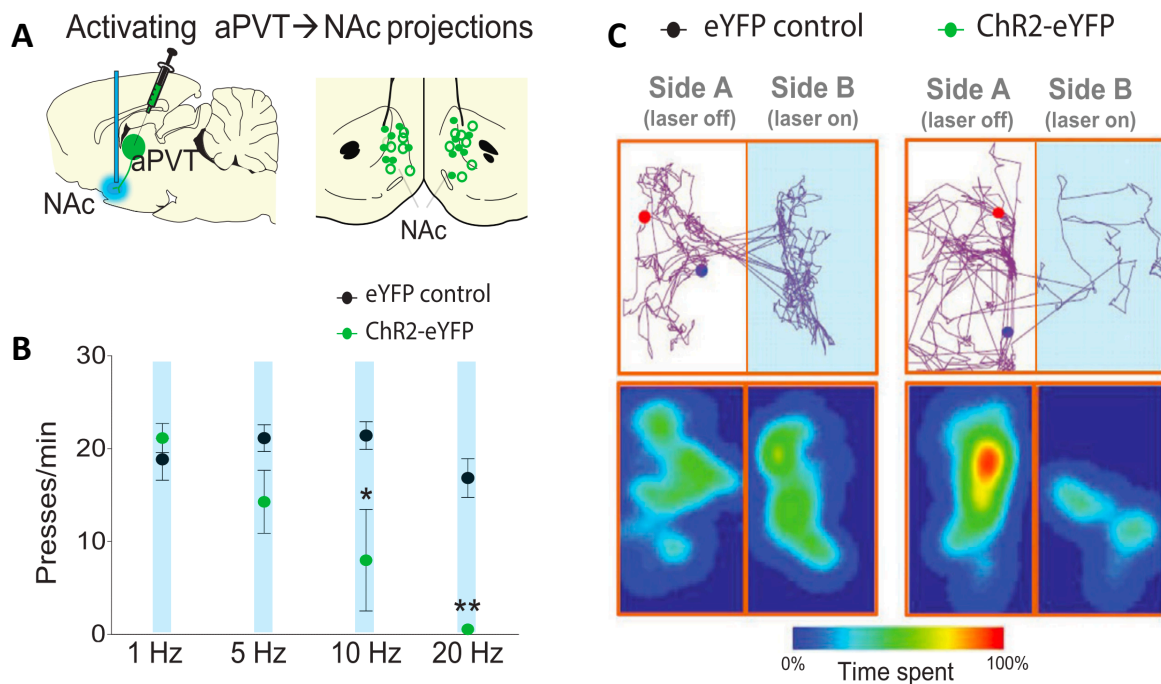


FIGURE.21 : L'activation des afférences du noyau paraventriculaire antérieur (PVTa) dans le noyau accumbens (NAc) par optogénétique diminue la recherche de récompense et induit une aversion pour l'emplacement où sont délivrés les stimulations.

A. Schéma descriptif du dispositif implanté et des manipulations optogénétiques.

B. Représentation graphique du nombre d'appuis sur un levier par minute. L'appui sur le levier libère une petite quantité de sucrose. Les barres bleues verticales correspondent à la stimulation optogénétique. Les points noirs correspondent au virus contrôle, les points verts au virus induisant l'expression de la ChR2. **C.** Test de préférence conditionné pour un compartiment lors de la stimulation optogénétique du PVTa. Lorsque l'animal est dans le compartiment B, le laser est allumé. On observe que le rat passe plus de temps dans le compartiment A (dépourvu de stimulation) lorsque la ChR2 est exprimé. Tiré de Do-Monte et al., 2017

délivrée. Des effets opposés sont observés pour la stimulation de la partie médiane et postérieure du PVT.

Une autre étude optogénétique récente montre que des rats développent des comportements d'autostimulation pour activer les terminaisons synaptiques du PVT_{m/p} dans le NAc (FIGURE.22) (Lafferty et al., 2020). Plus généralement, une série d'étude conduite par J. Otis et ses collaborateurs illustre très clairement que l'activation du PVTa semble diminuer la motivation et les comportements de recherche de récompense tandis qu'un effet opposé est observé lors de l'activation du PVTp (Otis et al., 2017)(Otis et al., 2019). Ces données montrent que le PVTp exerce une réelle influence sur le NAc en modulant indéniablement l'expression de certains comportements motivés. Une question importante serait de comprendre quelles informations intégrées par le PVT sont transmises au NAc.

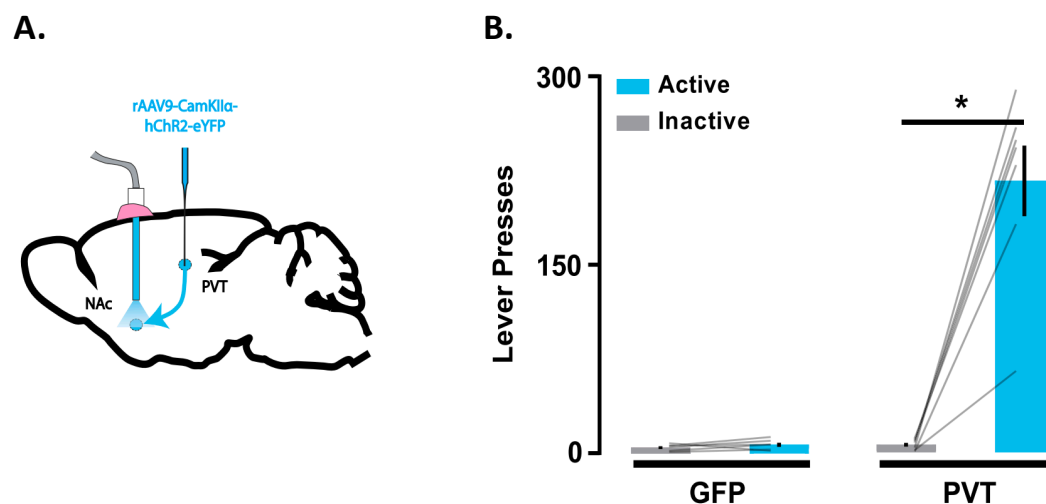


FIGURE.22 : L'activation des afférences du noyau paraventriculaire (PVT) dans le noyau accumbens (NAc) par optogénétique est suffisant pour induire des comportements d'autostimulation. **A.** Schéma descriptif du dispositif implanté et des manipulation optogénétiques. **B.** Représentation graphique du nombre d'appuis sur un levier déclenchant l'activation du laser. Note : GFP correspond à la condition contrôle, où l'opsine excitatrice n'est pas exprimée par les neurones stimulés. Tiré de Christopher et al., 2020.

Comme précisé précédemment, l'hypothalamus latéral envoie de nombreuses projections orexinergiques sur le PVTp. Peu de choses sont connues sur le rôle fonctionnel qu'exerce l'orexine dans ce noyau. De manière générale, ce neuropeptide semble jouer un

rôle dans le maintien de l'homéostasie (Burdakov, 2019). Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus se comportent comme des chémocpteurs en détectant les variations de concentration de D-Glucose dans le sang (Burdakov et al., 2005)(Gonzales et al., 2008). Plus surprenants, les neurones orexinergiques sont aussi sensibles aux stimuli externes, comme des sons, des goûts agréables, le stress ou encore l'odeur d'un prédateur, *pour revue* (Burdakov, 2019). Selon Kelley, le PVT pourrait jouer le rôle d'interface dans les comportements motivé en intégrant à la fois des informations externes, présentes dans l'environnement et des informations internes, plus précisément des informations relatives à la **balance énergétique** de l'animal (Kelley et al., 2005). Le PVT se fait donc un bon candidat pour renseigner le NAc sur des informations extérieures, en étant toutefois modulé par des informations intéroceptives. Dans la deuxième étude de ma thèse, nous avons alors cherché à caractériser le transfert d'information entre les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral, le PVTp et le NAc pour déterminer si ce circuit pouvait moduler le niveau motivationnel d'engagement dans l'action en fonction de l'état métabolique de l'animal.

3.2. Noyau parafasciculaire du thalamus

3.2.1. Anatomie du noyau parafasciculaire

Le noyau parafasciculaire (Pfn) est situé dans la région postérieure des noyaux intralaminaires du thalamus. Ce dernier a une forme ovale, allongée sur l'axe rostro-caudal (chez le rat, entre -3.80mm et -4.52 mm par rapport au Bregma, *Paxinos Third Edition*) et est traversé en son centre par le fasciculus retroflexus (FR) qui se compose du principal faisceau de fibres afférentes à l'habenula médiane (Schmidt & Pasterkamp, 2017). Le Pfn est lié anatomiquement au noyau centromédian du thalamus (CM). Tous deux forment le complexe CM/Pfn. Chez le rongeur, du fait de l'absence de démarcation histologique claire, le noyau CM est généralement englobé dans l'appellation Pfn (Y. Smith et al., 2004). Relativement peu étudié avant les années 1980, le Pfn suscite un intérêt croissant ces dernières décennies (FIGURE.23). Le Pfn est considéré depuis longtemps comme un ensemble cellulaire homogène. Depuis peu, on sait qu'au moins deux types neuronaux cohabitent. Grâce à des études utilisant l'hybridation *in situ* (HIS), le transporteur vésiculaire au glutamate Vglut2 (un marqueur moléculaire des neurones glutamatergiques) et la glutamate décarboxylase (GAD, un marqueur moléculaire des neurones gabaergiques) ont été identifiés dans le Pfn. Cette étude rapporte la production respective de glutamate et de GABA dans deux populations neuronales distinctes (Chen et al., 2020). Toutefois, la présence de cellules GAD+ reste relativement faible et localisée dans la partie postérieure du Pfn (autour de 10% de la population) (FIGURE.24). Sur le plan électrophysiologique, les neurones gabaergiques sont plus sensibles à l'injection intracellulaire de courant (100pA) et produisent des trains de potentiel d'actions à une fréquence avoisinant les 25Hz. À l'inverse, les neurones

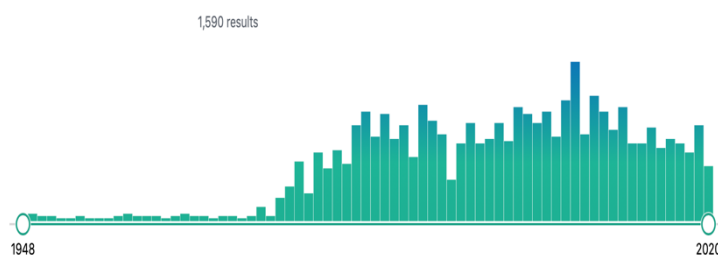


FIGURE.23 : Évolution du nombre de publications contenant le terme « noyau parafasciculaire » de 1948 à nos jours.

glutamatergiques ont une fréquence plus faible (~10Hz). La durée des PA des neurones glutamatergiques est plus longue (~1,6 ms) que celle des neurones gabaergiques (~0,9ms) (Chen et al., 2020). Ces données récentes restent descriptives des propriétés électrophysiologiques de ces deux populations. Leur implication fonctionnelle précise reste à étudier.

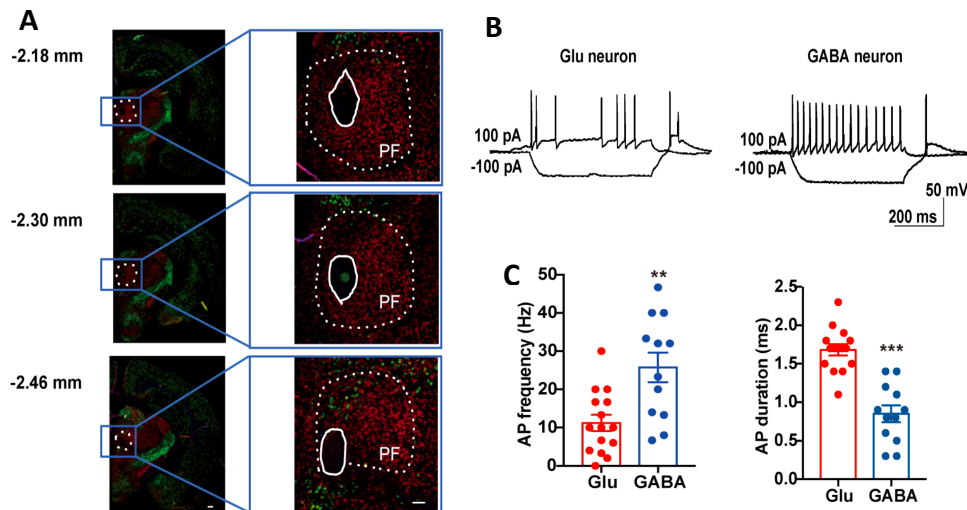


FIGURE.24 : Caractéristiques électrophysiologiques des neurones glutamatergiques et GABAergiques qui composent le noyau parafasciculaire. **A.** Coupes coronales de souris montrant les neurones GAD^+ (vert) et $Vglut2^+$ (vert) par fluorescence avec hybridation *in situ*. **B.** Tracés électrophysiologiques représentatifs des neurones Glutamatergiques et GABAergiques après injection d'un courant dépolarisant ou hyperpolarisant. **C.** Fréquence de potentiels d'action (AP) évoqués par une impulsion de courant dépolarisant de 100pA. **D.** Durée moyenne des AP pour les deux populations différentes de neurones. (Tiré de Chen et al., 2020)

3.2.2. Connectivité du Pfn

En ce qui concerne la connectivité du Pfn avec le reste du cerveau, ce noyau reçoit des informations de modalités différentes. Ces informations proviennent de régions sous-corticales comme les colliculi supérieurs (Ichinohe & Shoumura, 1998) (Kobayashi & Nakamura, 2003)(Krout et al., 2002), la substance noire réticulaire (De las Heras et al., 1998), les noyaux vestibulaires (Lai et al., 2000) et les noyaux cérébelleux (Joel & Weiner, 1994). Le Pfn reçoit également des afférences du noyau pédonculopontin (Giménez-amaya et al., 1999)

dont la neurotransmission est à la fois glutamatergique et cholinergique (Kobayashi & Nakamura, 2003). Le Pfn est contacté par des afférences corticales provenant des couches V et VI du cortex prémoteur, des couches VI du cortex somatosensoriel primaire et des couches profondes du cortex gustatif (Cornwall & Phillipson, 1988).

En ce qui concerne les connexions efférentes, le Pfn projette sur de nombreuses régions. De manière inhabituelle, ce noyau projette à la fois sur des régions de relativement « haut niveau » d'intégration de l'information, comme le cortex préfrontal, mais aussi sur des structures relativement primaires comme la moelle épinière (Nakamura et al., 2006). Le Pfn envoie des efférences ipsilatérales sur le cortex, plus précisément sur la couche V de neurones pyramidaux du cortex frontal moteur et cingulaire (Marini et al., 1996). Des projections ont été identifiées depuis longtemps sur le noyau subthalamique (Sugimoto et al., 1983) et semblent imposer l'activité basale de ce noyau (M. Mouroux et al., 1995). Le Pfn projette de façon importante sur des structures des ganglions de la base, comme le striatum, mais aussi sur le globus pallidus (Kincaid et al., 1991)(Mouroux et al., 1997).

3.2.2. Connectivité avec le striatum

Quelle que soit l'espèce étudiée, le Pfn projette fortement sur le striatum (Henk W. Berendse & Groenewegen, 1990a) (Van Der Werf et al., 2002), mais aussi de manière plus diffuse sur plusieurs régions corticales. Décrit par Jones, comme « l'élément oublié des grandes boucles liant cortex cérébral et ganglions de la base » (Jones, 1985), le CM-Pfn envoie des projections hautement organisées sur différents territoires du striatum. Des études de traçage, chez le rongeur, ont permis de cartographier la topographie précise de ces projections (H. W. Berendse & Groenewegen, 1991)(Mandelbaum, Taranda, Haynes, Robertson, et al., 2019). En ce qui concerne les efférences à destination du NAc, la partie ventro-médiane du Pfn projette sur le *Shell* tandis que la partie médiane entourant le fasciculus retroflexus projette sur le *Core* (FIGURE.25).

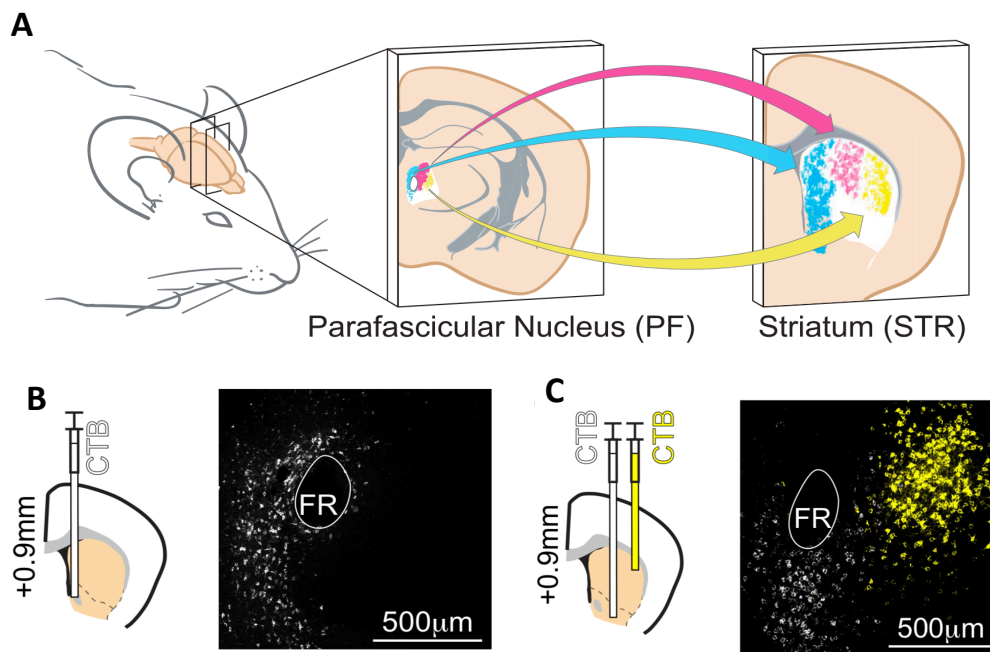


FIGURE.25 : Traçage des afférences du noyau parafasciculaire à destination du striatum. **A.** Schéma résumant la topographie de projection des afférences du Pfn sur le striatum chez la souris. **B.** Coupe coronale du Pfn avec marquage rétrograde à la toxine cholérique B (CTB) injecté dans le *core* du NAc. **C.** Coupe coronale du Pfn après injection de deux variantes de CTB, en jaune, dans le striatum dorsolatéral, en blanc, dans le *shell* du NAc. Tiré de Mandelbaum et al., 2019.

En 1996, une étude conduite par Consolo et collaborateurs a montré, par microdialyse, que les afférences glutamatergiques du Pfn sont capables d'influencer la libération striatale d'acétylcholine, et ce, via une modulation directe des ICs (Consolo et al., 1996). Plus tard, un lien anatomique direct est confirmé par des études de microscopie électronique (Raju et al., 2006) montrant que le Pfn est le seul noyau thalamique qui synapse préférentiellement sur les ICs. De plus, chez le singe, des études électrophysiologiques précisent ces observations et montrent une forte influence des afférences du Pfn sur le pattern d'activité des ICs, en particulier dans des tâches de recherche de récompenses (Minamimoto et al., 2005b). Chez le rongeur anesthésié, la stimulation électrique du cortex moteur ipsilatéral ou du Pfn ipsilatéral provoque des réponses caractéristiques triphasiques chez les ICs striataux. L'excitation initiale produite par l'activation du Pfn survient à des latences relativement rapides, signe d'une communication monosynaptique (Doig et al., 2014). Il est aujourd'hui clairement avéré que les neurones du Pfn contactent directement les ICs striataux. Toutefois, le rôle des modulations

opérées dans le contrôle des comportements motivés reste à être déterminé. Les neurones du Pfn projettent massivement sur les ICs, mais non de manière exclusive. En effet, des études ont montré des projections de cette structure sur plusieurs types d'interneurones GABAergiques striataux, en particulier les interneurones PV⁺ (Rudkin & Sadikot, 1999) et les LTSI (Assous et al., 2017a)(Melendez-Zaidi et al., 2019). Comme vu précédemment, il existe un couplage en les Pfn et ICs. L'activation du Pfn induit une suppression de l'activité des LTSI (FIGURE 26 A). Cette inhibition est due à la libération d'ACh par les ICs et son action sur les récepteurs muscariniques de type M4 exprimés par les LTSI. (FIGURE 26 B). Dans le NAc, ces connexions disynaptiques qui lient le Pfn aux NEMs, via plusieurs relais d'interneurones

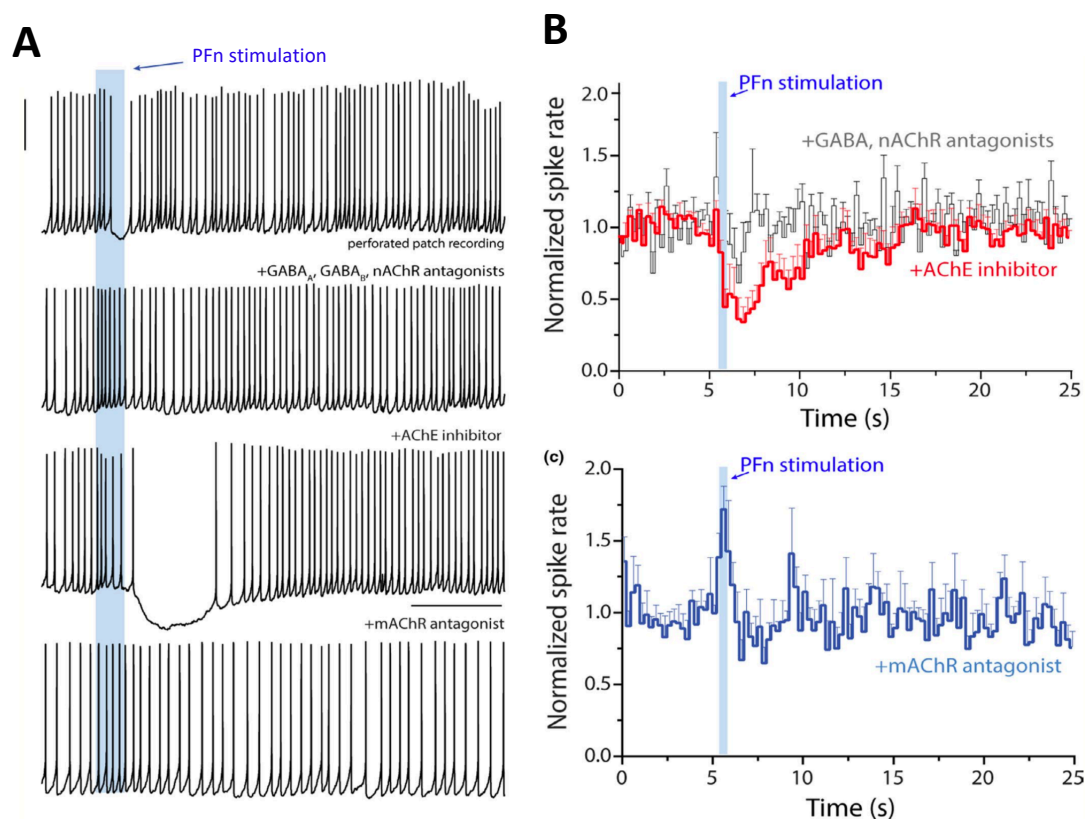


FIGURE.26 : L'activation optogénétique du noyau parafasciculaire interrompt l'activité des interneurones à bas seuil (LTSI) par l'intermédiaire des interneurones cholinergiques. **A.** Enregistrements électrophysiologiques de LTSI durant l'activation optogénétique du Pfn (*représenté en bleu*). L'activation du Pfn induit une diminution de l'activité des LTSI. L'infusion de différentes drogues ; GABA_A, GABA_B, antagoniste des récepteurs nicotiniques (*mAChR*) et muscariniques (*mAChR*) , inhibiteur de l'ACh estérase (*AChE*) nous apprend que l'inhibition des LTSI est médiée par une transmission cholinergique sur les récepteurs muscariniques. **B.** Activité normalisée des LTSI en réponse à une stimulation optogénétique du Pfn après application d'AChE (*en rouge*) ou de mAChR (*en bleu*). Tiré de A. Melendez-Zaidi et al., 2019.

pourraient jouer un rôle important dans la modulation des comportements motivés. Il semble que, par ce couplage d'activité, le Pfn puisse moduler de manière extrêmement précoce la réceptivité des NEMS aux autres afférences. Une qualité qui pourrait conférer à ce noyau la capacité d'établir un « état de réceptivité » des NEMs pour certains stimuli motivants.

3.2.3 Rôle fonctionnel du Pfn

Les premières études sur le rôle du Pfn se sont intéressées aux projections directes de la formation réticulée sur cette structure. La formation réticulée est située dans le tronc cérébral et joue un rôle essentiel dans les processus d'éveils et dans le passage d'un état relaxé à vigile. Le Pfn, fortement afférenté par cette structure, suit ce changement d'activité (Kinomura et al., 1996). L'activité du Pfn a rapidement été suspectée d'avoir une fonction dans le traitement précoce de stimuli ayant une fonction attentionnelle (N Matsumoto et al., 2001). Il semble que le Pfn joue un rôle important dans les processus attentionnels reliés à des stimuli sensoriels. Les premières études électrophysiologiques ont identifié des neurones répondant à des stimuli sensoriels de **modalité différente** (FIGURE 27). La plurimodalité de ces neurones a posé la question d'une implication du Pfn dans des processus sensoriels ou attentionnels. Pour répondre à cette question, Minamimoto et ses collègues ont enregistré chez le singe l'activité du Pfn, puis inhibé pharmacologiquement cette structure dans une tâche appelant des processus attentionnels impliquant plusieurs modalités sensorielles. L'activité des neurones du Pfn évoque des mécanismes d'orientation de l'attention plutôt que la discrimination de caractéristiques sensorielles. De plus, son inactivation allonge les temps de réaction des processus d'orientation sans toutefois altérer la discrimination des stimuli (Minamimoto & Kimura, 2002).

Dans ces mêmes études, les caractéristiques électrophysiologiques des neurones du Pfn ont été remarquablement bien décrites. Ces dernières ont permis d'identifier, chez le singe, deux populations de neurones. Ces populations sont distinguées via leurs latences d'activations après l'arrivée de stimuli : des neurones répondant **rapidement** : **Short Latency Facilitation (SLF)** (25ms), d'autres aux latences plus **tardives** : **Long Latency Facilitation (LLF)** (225ms) (FIGURE 27). L'activité de ces deux populations a été étudiée dans des tâches de recherche de récompense chez le singe. Dans un premier temps, il semble que les **SLF** soient particulièrement sensibles à la « surprise », c'est-à-dire lors d'un changement brutal et inattendu du contexte comportemental, comme un changement de la consigne de réponse ou de la contingence entre actions-récompenses (N Matsumoto et al., 2001) (Minamimoto &

Kimura, 2002). Ces activations extrêmement rapides pourraient ainsi jouer un rôle dans une forme de sélection attentionnelle précoce des stimuli présents dans l'environnement (Kimura et al., 2004)

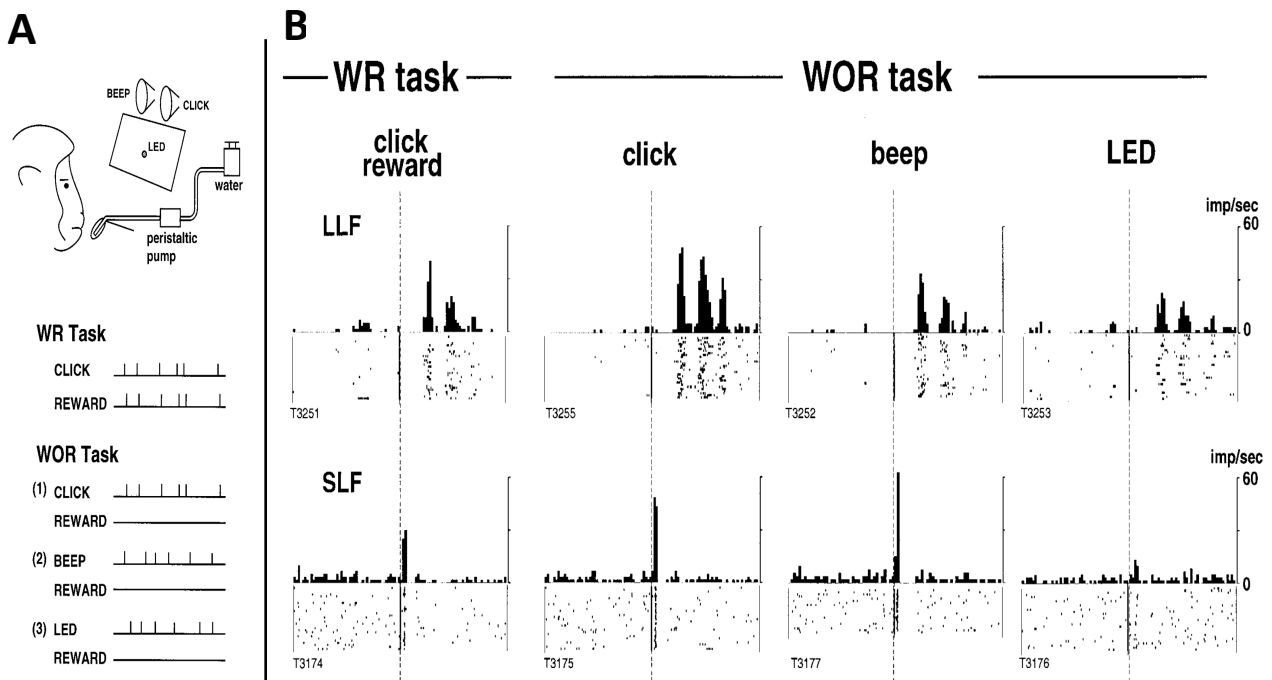


FIGURE.27 : Réponses électrophysiologiques des neurones du noyau parafasciculaire à des stimuli de modalités différentes prédisant des récompense (WR task : **With Reward** task) ou neutres (WOR task: **WithOut Reward** task). **A**. Conditions expérimentales. Dans la condition *WR task* le stimulus auditif est associé à la distribution d'une récompense. Dans la condition *WOR Task*, les stimuli ne sont associés à aucune récompense. **B**. Réponses électrophysiologiques des neurones **LLF** : *Long Latency Facilitation* (en haut) dans les différentes conditions. Réponse des neurones **SLF** : *Short Latency Facilitation* (en bas) dans les différentes conditions. Tiré de Matsumoto et al., 2001.

Les neurones **LLF** possèdent des caractéristiques distinctes des SLF et sont plutôt localisés dans le CM. Les enregistrements de cette population montrent que ces neurones sont plus actifs pour des stimuli prédisant de **faibles récompenses** par rapport à ceux qui en prédisent des grosses. Toutefois, l'activation de ces neurones ne semble pas refléter la taille de la récompense en elle-même. En effet, dans une tâche simple de NOGO, avec deux stimuli prédisant des récompenses de taille différentes, les LLF montrent des niveaux d'activité semblable dans les deux conditions : petite et grosse récompense. À l'inverse, ces neurones sont particulièrement actifs quand une action faiblement récompensée est requise alors que l'animal s'attendait à une situation amenant de grosses récompenses. Le niveau d'activité de

ces neurones semble ainsi dépendant de « l'attente » que l'animal se fait envers un certain niveau de récompense. Autrement dit, ces neurones sont plus actifs lorsque les stimuli sont imprévisibles ou contraires aux attentes. En effet, l'amplitude de l'activation des SLF et LLF diminue avec la prédictibilité des stimuli (N Matsumoto et al., 2001). Les auteurs interprètent l'ensemble de ces résultats en attribuant au Pfn la capacité d'induire un « biais de pré-action basé sur la récompense » (Minamimoto et al., 2005), c'est-à-dire un « biais » induit par les prévisions contraires à l'attente, qui induirait une « facilitation » ou non de l'action à produire par la suite. (Minamimoto et al., 2014). Il est toutefois important de souligner que ces études sont purement corrélatives entre activité neuronale et comportement et que l'implication des LLF dans des processus « d'attente » reste spéculative.

Une autre hypothèse, compatible avec les résultats précédents, serait que lorsqu'un événement saillant, inattendu se produit dans l'environnement, le Pfn par son activation extrêmement précoce permettrait de réinitialiser les processus en cours dans le striatum et permettre de réorienter l'attention et préparer une réponse adaptée à la situation (Minamimoto et al., 2014). Nous sommes en droit de nous demander comment les neurones du Pfn influencent précisément le fonctionnement du striatum.

Au niveau comportemental, la lésion du Pfn n'affecte pas les apprentissages, du moins des apprentissages d'évitement passifs (Delacour, 1969), comme fuir d'un compartiment A vers un compartiment B pour éviter une décharge électrique. Toutefois si la règle est inversée, c'est-à-dire fuir du compartiment B vers A pour éviter la décharge, les rats lésés semblent éprouver des difficultés à mettre à jour la consigne. Ces premiers résultats ont éveillé une possible implication du Pfn dans des mécanismes dits de flexibilité comportementale. En effet, l'inactivation pharmacologique du Pfn affecte la capacité de l'animal à inverser une règle apprise (*reversal learning*) (H. D. Brown et al., 2010). De nombreuses études animales incriminent les ICs striataux dans la capacité à faire preuve de flexibilité. Brown et collaborateurs ont montré une augmentation de la concentration striatale d'ACh lors de l'inversion de la règle. Cette augmentation est abolie lorsque le Pfn est inactivé. De plus récentes études ont confirmé le rôle important de la projection du Pfn sur les ICs dans la flexibilité comportementale en montrant que la déconnexion entre les afférences du Pfn et

les ICs impactait la capacité de rats à mettre à jour la contingence entre actions et récompenses (Bradfield et al., 2013)

La plupart des résultats décrits ci-dessus concernent l'étude des projections du Pfn sur les parties dorsale ou médiane du striatum. Comme vu précédemment, le Pfn projette sur le complexe striatal avec une organisation topographique hautement organisée. Qu'en est-il des projections sur les régions ventrales, comme le NAc ? Comment ces projections influencent les processus motivationnels qui se jouent dans le NAc ? Ces questions sont à l'origine de la troisième étude de ma thèse.

Objectifs de Thèse :

Après plusieurs décennies de recherche sur le rôle du NAc, son implication dans les comportements motivés est aujourd'hui indiscutable. Toutefois, de nombreuses questions restent en suspens. Les travaux présentés ci-avant ont montré le rôle de cette structure dans l'intégration de stimuli extéroceptifs provenant de l'environnement. Des informations de nature différente et convoyée par des afférences distinctes, semblent former en finalité, un signal motivationnel cohérent. Toutefois, les stimuli extéroceptifs ont des propriétés distinctes et leur prise en compte par le NAc reste à déterminer. S'il a été proposé que le NAc soit impliqué dans les processus attentionnels permettant d'orienter la motivation, aucune donnée neurophysiologique disponible ne conforte cette hypothèse. Par ailleurs, la prise en compte des informations intéroceptives et leur intégration par le NAc reste un champ inexploré et constitue un frein important à la compréhension des mécanismes de régulation de la motivation par le niveau de besoin ressenti par l'animal. L'objectif de ma thèse a été d'étudier ces trois aspects. Nous avons fait l'hypothèse que les afférences thalamiques du PVT et du Pfn pourraient jouer un rôle majeur.

Comme nous l'avons vu en introduction, les stimuli aux propriétés incitatives poussent à l'action, dans le but d'atteindre un objectif comme celui d'obtenir de la nourriture par exemple. Mais ces stimuli nous renseignent également sur les actions à mener pour atteindre cet objectif. Ils ont dans ce cas des propriétés instructives. Dans un premier temps, nous avons donc cherché à comprendre comment le *Core* du NAc (NAcC) intègre des stimuli aux propriétés incitatives et instructives. Nous avons développé, chez le rat, une tâche de GO/NOGO où un premier stimulus incitait l'animal à s'engager dans la tâche en appuyant sur un levier pour démarrer un essai. Ce premier stimulus est « **incitatif** » puisqu'il propose à l'animal de s'engager dans une tâche qui débouchera, si menée à bien, sur une récompense. Une fois cette première action réalisée, un second type de stimulus apparaît pour l'informer de la consigne de réponse pour obtenir une récompense (un GO donnant l'instruction d'appuyer sur un second levier ou un NOGO, donnant l'instruction de ne pas appuyer). Ce second stimulus est **instructif** ; il donne explicitement à l'animal une consigne de réponse pour l'essai dans lequel il est engagé. D'après nos résultats, le bon fonctionnement du NAcC est

nécessaire pour répondre de façon adéquate au stimulus **incitatif**, mais pas au stimulus **instructif**. Par ailleurs, l'étude électrophysiologique des différentes populations de neurones de cette région nous a amené un éclairage fin sur la manière dont ces stimuli sont encodés. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une première publication (ARTICLE 1).

Un deuxième versant de ce travail de thèse a été d'étudier comment des signaux relatifs au **besoin physiologique** de se nourrir sont transmis au NAcC pour **accroître le caractère incitatif** de stimuli prédisant la possibilité d'obtenir une récompense alimentaire. Pour cela, nous avons caractérisé électrophysiologiquement le circuit liant les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral, la région postérieure du noyau paraventriculaire du thalamus (PVTp) au NAcC, soupçonné jusqu'ici d'être un circuit important permettant d'intégrer des informations relatives à la **balance énergétique** de l'animal. Nos données ont montré l'implication claire de ce circuit dans la détermination du niveau de motivation nécessaire à s'engager dans l'action en réponse à des stimuli incitatifs prédisant de la nourriture. Ce travail a fait l'objet d'une deuxième publication (ARTICLE 2).

Enfin, le dernier axe de recherche de ce travail s'est porté sur l'interaction entre **le besoin physiologique et l'attention** portée sur un stimulus incitatif associé à une récompense alimentaire. En effet, pour chercher les ressources correspondantes aux mieux à nos besoins, il est essentiel de ne pas prendre en compte les stimuli de notre environnement qui sont **non pertinents** pour se focaliser sur ceux qui le sont. Cette approche « **top down** » s'inscrit dans la continuité des résultats du premier article. En effet, nous avons identifié une **population d'interneurones cholinergiques** qui sont activés par les stimuli incitatifs lorsque l'animal **n'est pas motivé** à s'engager dans la tâche. Or, ces interneurones cholinergiques, aux réponses très précoces, pourraient avoir la capacité d'inhiber les **neurones de projection** du NAcC et donc d'inhiber l'engagement dans l'action en réponse à des stimuli incitatifs. Puisque ces interneurones cholinergiques reçoivent des projections importantes du **noyau parafasciculaire du thalamus**, nous avons cherché à caractériser son activité électrophysiologique en réponse à des stimuli incitatifs prédisant des récompenses alimentaires. Nous avons utilisé un **grand nombre d'essais** par sessions afin d'échantillonner l'activité neuronale chez des rats étant dans différents états motivationnels. Nos résultats montrent que, similairement au NAcC, un encodage distinct de la motivation est observé par

deux populations de neurones. Une de ces populations présente des réponses brèves et intenses lorsque l'animal ne s'engage pas dans la tâche, signe d'un désintérêt de l'animal. Le dérouls temporel des activations est compatible avec une possible contribution de cette population dans l'activation des interneurons cholinergiques. Ainsi, le Pfn pourrait être impliqué dans la sélection des informations extéroceptives capable d'influencer les neurones de projection du NAcC et donc de moduler la motivation à s'engager dans l'action en réponse à ces stimuli en fonction du besoin que l'animal a décidé de satisfaire. Ces résultats ont fait l'objet d'un troisième article (ARTICLE 3).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.Comportement

1.1 Considérations éthiques et justification du modèle d'étude.

« Tous les modèle sont faux, mais certains sont utile ». *George Box*

Une question primordiale en neurosciences, et dans l'ensemble des disciplines scientifiques, est celle du modèle utilisé. En effet, si en science la vérité absolue est quasiment intangible, les modèles permettent de s'en rapprocher le plus possible. Nous sommes alors en droit de nous demander en quoi le rat (*Rattus norvegicus*) est un modèle pertinent et légitime dans l'étude des comportements motivés chez l'Homme. Pour répondre à cette question lourde de sens et au cœur des préoccupations actuelles sur l'éthique et le bien-être animal, plusieurs paramètres rentrent en compte. Dans un premier temps, l'Homme et le rongeur possèdent des cerveaux aux fortes ressemblances anatomiques. De très nombreuses structures sont retrouvées chez les deux espèces et sont connectées d'une manière relativement semblable (FIGURE.28. A). Tous deux appartiennent à la famille des mammifères, se différenciant « seulement » depuis 125 millions d'années sur les 3,8 milliards où est apparue la vie (FIGURE.28. B). Cette évolution commune de longue date laisse sous-entendre une similarité dans de nombreux processus biologiques, parfois moins retrouvés dans d'autres modèles plus éloignés phylogénétiquement. Dans l'étude des comportements motivés, il va de soi que le rat ne « pense » pas comme un être humain. Toutefois, nous partageons un ensemble de comportements primitifs élémentaire avec cet animal, comme la capacité d'associer des stimuli à des conséquences, d'effectuer des choix, de rechercher des récompenses pour satisfaire différents besoins... En ce sens, étudier chez le rat les bases neurales qui sous-tendent ces processus permet d'avoir une première approche sur la compréhension du fonctionnement du cerveau humain. Les résultats ne sont évidemment pas entièrement transposables à l'Homme, mais permettent d'approcher indirectement le fonctionnement de la cognition humaine.

Il va de soi que d'autres considérations entrent aussi en jeu dans le choix d'un modèle d'étude. D'un point de vue technique, un grand nombre d'outils ont été développés pour l'étude des rongeurs (ex. boîtes de conditionnement standardisées, appareillage de mesure et d'enregistrements, télémétrie, protocoles chirurgicaux...). Cette standardisation de l'étude des rongeurs a permis de gagner en fiabilité des résultats et en reproductivité. De plus, un grand nombre de manipulations génétiques sont possibles, et ce, rapidement du fait d'un cycle de développement court de ces animaux. Enfin, l'aspect économique est non négligeable. Les rongeurs sont de petite taille, sociable, relativement facile à manipuler et à

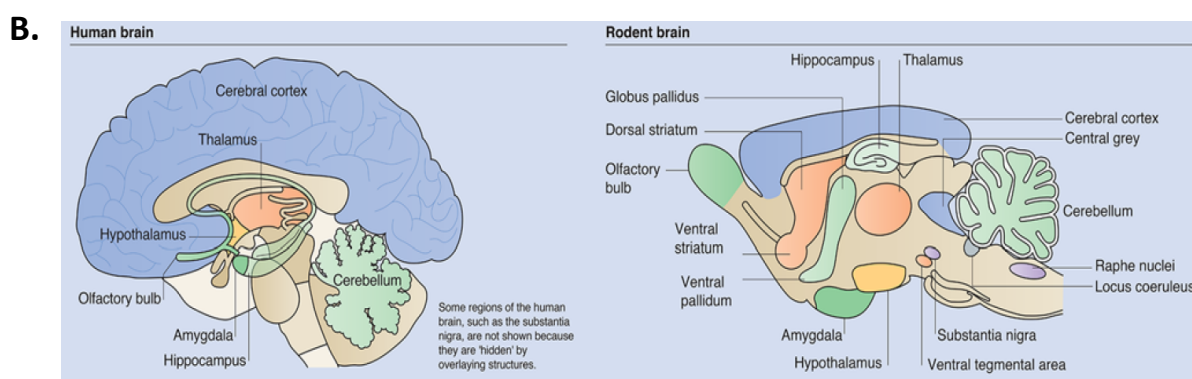
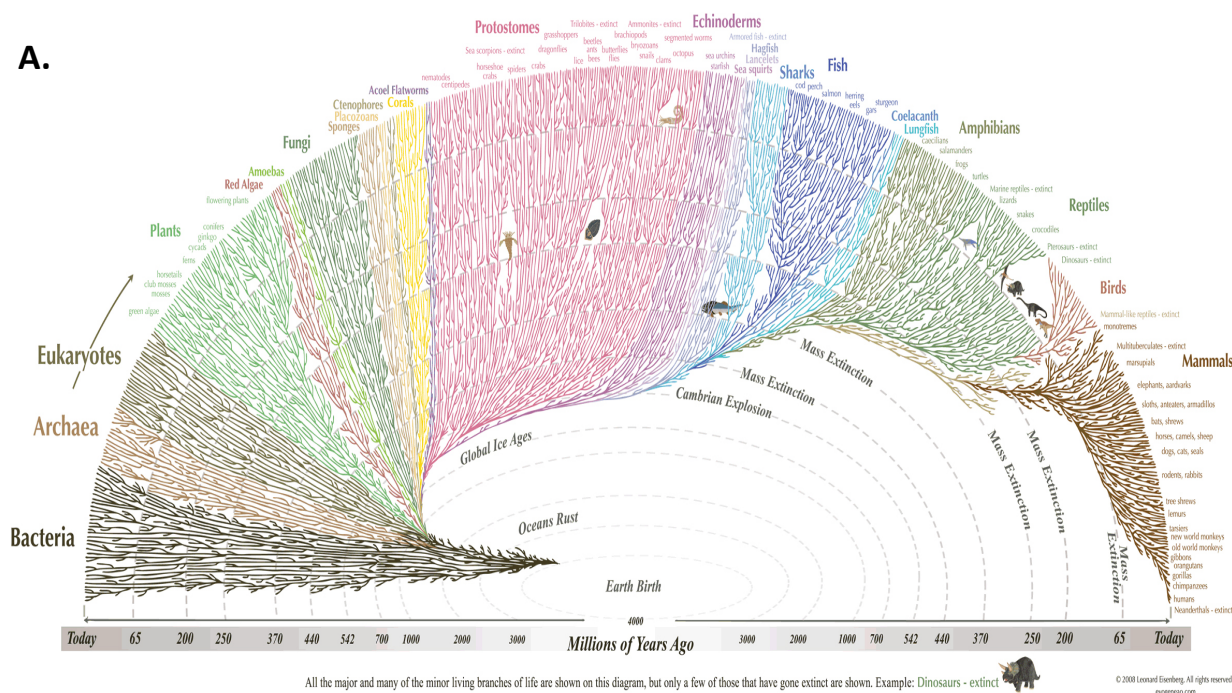


FIGURE.28 : Distance phylogénétique entre les espèces et comparaison anatomique du cerveau humain et de rat. **A.** On peut observer que la différenciation des mammifères est relativement récente par rapport à l'émergence de la vie. Tiré de *Tree of life*, Leonard Eisenberg 2008. **B.** Schéma comparatif de l'anatomie cérébrale de l'Homme et du rongeur. Même si les proportions des structures cérébrales ne sont pas les mêmes, un grand nombre sont conservées chez les deux espèces. Tiré de B. Ellenbroek et J. Youn, 2016.

élever. L'ensemble de ces aspects ont amené à privilégier l'utilisation de rongeurs en recherche expérimentale lorsque les approches *in vitro* ne sont pas possibles.

Dans l'ensemble des expériences réalisées, nous avons utilisé des rats mâles Long Evans âgés de 8 à 16 semaines, hébergés dans une animalerie avec des cycles de 12h lumière/obscurité. Les expériences ont été réalisées durant la phase diurne. Une semaine avant le début des expériences, les rats ont été placés en restrictions alimentaires. Cette restriction a été ajustée tout au long des expériences afin que les variations de poids ne dépassent jamais plus de 10% du poids normal de l'animal.

1.2 Tâches comportementales.

Dans ce travail de thèse, différentes tâches comportementales ont été apprises aux animaux. Ces dernières permettent d'isoler certaines composantes des processus motivationnels, comme le caractère incitatif de certains stimuli. Une fois les tâches apprises, l'activité électrophysiologique des rats a été recueillie lors de la réalisation ces tâches.

1.2.1 Tâche de recherche de récompense guidée par des stimuli.

Cette tâche appelle à la fois des processus attentionnels et motivationnels. Un rat disposé dans une boîte de Skinner (Med Associates) doit apprendre à associer un stimulus mixte composé d'un son et de la sortie d'un levier à une action : « appuyer sur le levier ». Si l'animal appuie dans une fenêtre temporelle de 10 s suivant l'apparition du stimulus, ce dernier obtient une récompense : 75µL de sucrose à 10% délivré dans une mangeoire adjacente. Si l'animal n'appuie pas dans cette fenêtre temporelle, le levier se rétracte et l'animal doit attendre l'essai suivant. La période inter-essai est variable, avec une durée moyenne de 30 s pour empêcher que le rat ne puisse prédire l'arrivée du stimulus. (FIGURE.29).

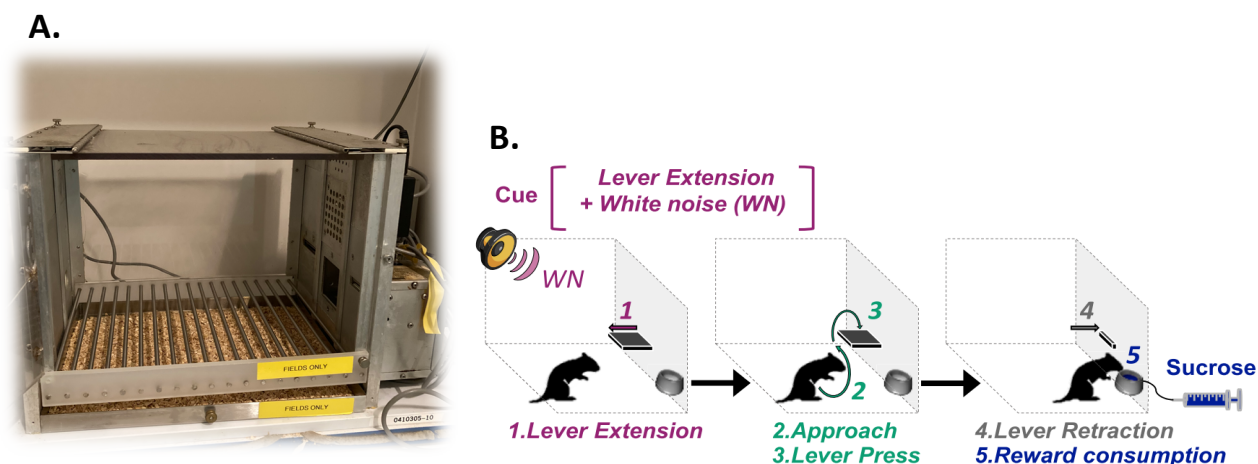


FIGURE.29 : Tâche comportementale faisant appel à un stimuli incitatif. **A.** Boîte opérante dans laquelle sont entraînés les rats. **B.** Schéma descriptif de la tâche comportementale. La sortie du levier (*lever extension*) couplé à un bruit blanc (*white noise*) compose le stimulus incitatif l'animal à appuyer sur le levier. Si l'animal s'engage dans la tâche et appuie sur le levier dans les 10 secondes suivantes, il obtient une récompense (sucrose 10%).

1.2.2 Tâche de GO-NOGO

La tâche de GO-NOGO fait appel à des processus motivationnels, attentionnels, mais aussi décisionnels. Dans cette tâche, un rat est placé dans une boîte de Skinner avec deux leviers rétractables de part et d'autre d'une mangeoire centrale, où les récompenses sont délivrées. Au début de l'essai, le levier de gauche sort (stimulus incitatif). L'appui sur ce levier dans les 10 s permet de démarrer l'essai. Après avoir appuyé, le levier se rétracte. Après un délai variable compris entre 0.8s et 2s (délai moyen : 1.3s), un second stimulus sonore (instructif) d'une durée de 1s est présenté. Ce son peut être de deux tonalités différentes (4 kHz ou 8 kHz), présenté de manière équiprobable. Après la présentation du son, le levier de droite sort. Le son précédemment présenté informe l'animal de la consigne de réponse, c'est-à-dire, appuyer sur le levier pour le son associé à un signal GO et ne pas appuyer sur le levier au son associé au signal NOGO. Le respect de la consigne provoque la libération d'une récompense dans la mangeoire, soit 75µL de sucrose à 10%. Chaque essai est suivi d'une période inter-essai de 15s. L'originalité de cette tâche tient dans le fait qu'elle sépare des stimuli aux caractéristiques différentes. La sortie du premier levier (droite) est un stimulus incitatif, c'est-à-dire qu'il invite l'animal à s'engager dans la tâche. Le second stimulus (Go-

NoGo) est purement instructif, c'est-à-dire que l'animal déjà engagé est informé de la consigne de réponse (FIGURE.30).

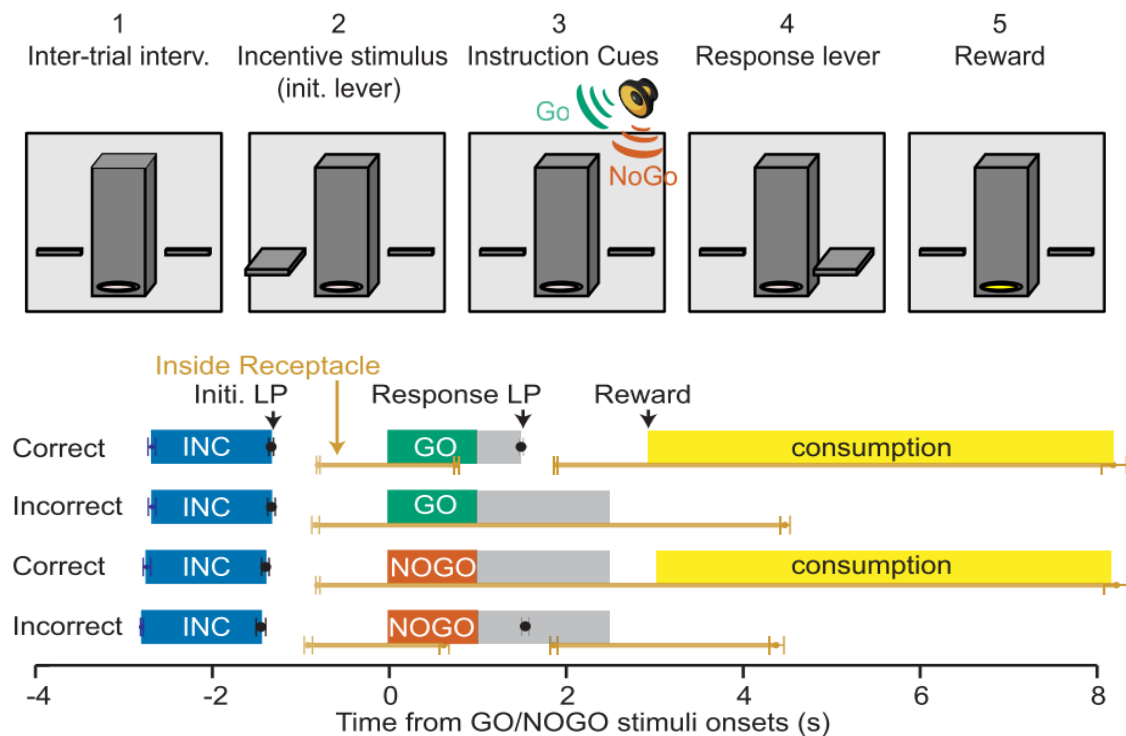


FIGURE.30 : Tache GO-NOGO faisant appel à des stimuli incitatifs et instructifs. **1.** L'animal attend la sortie du levier pour initier l'essai. **2.** La sortie du levier incite l'animal à s'engager dans la tâche (stimuli incitatif). L'appui sur ce levier provoque l'apparition du stimulus instructif. **3.** Le stimulus instructif informe l'animal de la consigne de réponse pour la suite de la tâche. Il peut s'agir d'un son associé, par l'animal, à un signal « GO » ou d'un autre son associé à un signal « NOGO ». **4.** Un second levier sort (levier de réponse), l'animal doit appuyer ou non dessus selon la consigne précédemment présentée. **5.** Si l'animal respecte la consigne, 75µl de sucrose sont libérés dans une mangeoire centrale.

1.3 Évaluation comportementale de la motivation.

Dans les taches précédentes, plusieurs mesures comportementales permettent de fournir une évaluation de la motivation de l'animal.

De manière relativement triviale, la réponse ou non de l'animal aux stimuli incitatifs est un premier marqueur. C'est-à-dire, le nombre de stimuli incitatifs qui sont suivis d'un appui sur le levier. Une seconde mesure est la latence d'appui sur le levier. Cette durée correspond à la

période entre la sortie du levier et le moment où l'animal a appuyé. On peut estimer que plus l'animal est motivé, plus ce dernier met de la vigueur dans sa réponse et par conséquent, plus cette durée sera courte (John D. Salamone & Correa, 2002) (Berridge, 2004) .

2. Électrophysiologie *in-vivo*.

2.1 Principes de l'électrophysiologie.

L'électrophysiologie *in vivo* est une technique d'enregistrement direct de l'activité neuronale. Elle cumule à la fois une excellente résolution temporelle (échantillonnage à 30kHz) et une excellente résolution spatiale (de l'ordre du dixième de mm). Cependant, cette technique est relativement invasive car elle nécessite l'implantation d'électrodes directement dans le cerveau. L'objectif principal d'un système d'électrophysiologie est de détecter précisément dans le cerveau, via des électrodes implantées, l'apparition d'un flux d'ions à travers les membranes cellulaires d'un neurone. Ces flux étant la signature électrochimique de l'activité de ce dernier. En plaçant une électrode proche d'un neurone, les entrées et sorties d'ions provoquées par un potentiel d'action se reflètent par des variations locales du voltage. Ces variations sont transmises via les électrodes aux différents composants du système. Les systèmes modernes que nous avons utilisés (SpikeGadget) comprennent une **pièce de tête** (située proche des électrodes) qui contient plusieurs éléments. Un **amplificateur**, permettant d'élargir les signaux et de les traiter plus simplement. Un **convertisseur analogique-digital** permettant de digitaliser les variations du voltage (transformer les variations de voltage en 0 et 1). Un multiplexeur qui combine les signaux afin de les faire transiter l'activité de 32 électrodes dans 4 fils électriques vers un système d'acquisition qui est relié à un ordinateur. Des **filtres** digitaux permettent de supprimer des fréquences qui pollueraient le signal (comme le 50Hz domestique et les gammes de fréquences non physiologiques). Un **système de référence** permet d'obtenir un signal moins bruité en soustrayant les signaux parasites présents sur l'ensemble des canaux. Selon les systèmes, d'autres éléments peuvent être ajoutés pour améliorer la qualité des signaux et les performances d'enregistrement.

2.2 Électrodes.

Dans l'ensemble de nos expériences, nous avons utilisé des électrodes constituées de fil en tungstène isolé par un revêtement de perfluoroalkoxy (PFA), d'un diamètre total de 40µm. L'extrémité de l'électrode permet de recueillir les signaux. Les électrodes sont montées sur un microdescendeur (*microdrive*), permettant à chaque demi-tour de vis de descendre l'ensemble des électrodes de 160µm.

Pour les structures cérébrales de grosse taille, tels que le NAc, nous avons utilisé deux faisceaux de 16 électrodes implantés bilatéralement. Pour des structures plus réduites, telles que le Pfn ou le PVTp, nous avons utilisé des faisceaux plus réduits, de 4 ou 8 électrodes. Dans la majorité des expériences, les électrodes ont été placées dans des matrices de tubes de polyamide afin de réaliser des matrices d'électrodes de forme souhaitée.

2.3 Enregistrements extra cellulaires.

Nous avons utilisé un système d'électrophysiologie avec une pièce de tête (*headstage*) de 32 canaux préamplifiés, multiplexés et directement digitalisés (*Spike Gadget*) (FIGURE.31 A). L'ensemble des données sont envoyées à un contrôleur principal permettant d'acquérir les données, mais aussi d'ajouter au signal les différents événements comportementaux (stimuli, appuis sur le levier, entrées dans la mangeoire). Un câble relie la *headstage* au système d'électrophysiologie par l'intermédiaire d'un commutateur à faible friction, pour laisser l'animal libre de ses mouvements. Le flux de signaux est visualisable sur le logiciel « Trodes ». Le logiciel permet à la fois de choisir les caractéristiques de filtrage, mais aussi d'établir une électrode comme référence pour minimiser le bruit (FIGURE.31 B et C).

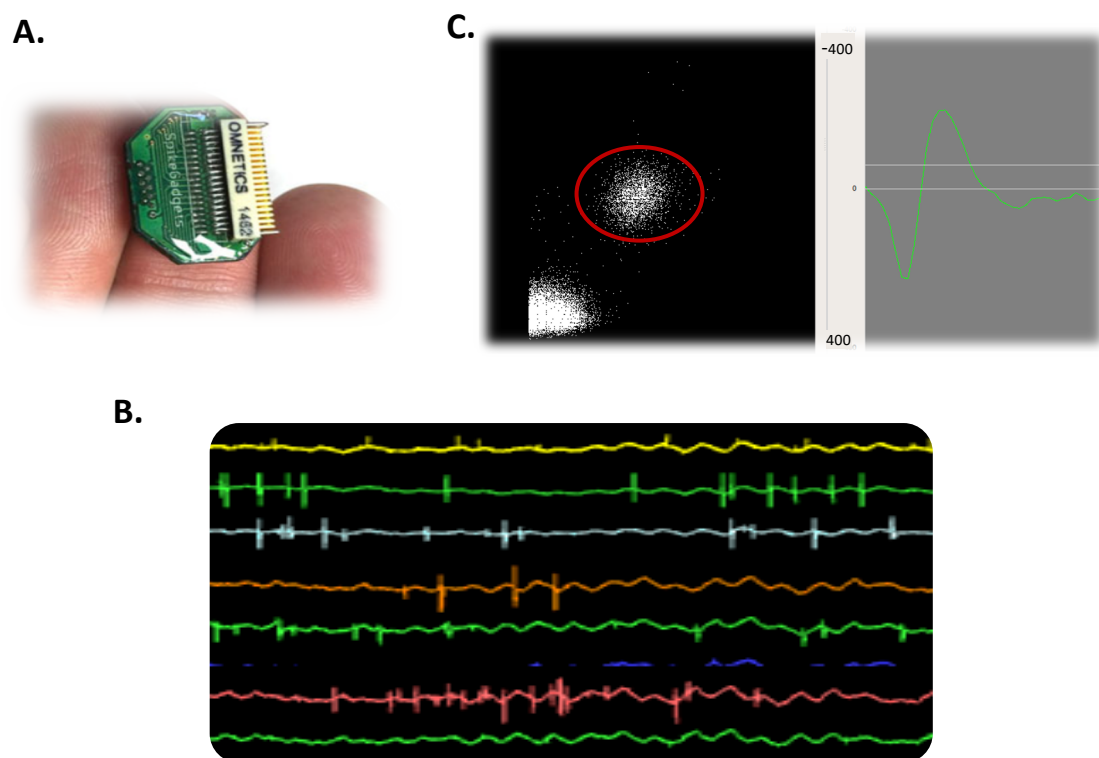


FIGURE.31 : Enregistrements électrophysiologiques. **A.** Pièce de tête (*head stage*) de 32 canaux et d'un poids de seulement 1,8g. **B.** Tracé électrophysiologique *online* non-filtré de 7 canaux. Sur chaque canal, les inflexions représentées par des barres sont des potentiels d'actions. **C.** *Clustering online* et forme d'un potentiel d'action sur l'oscilloscope du logiciel Trodes (SpikeGadget).

2.3 Enregistrements extra cellulaires.

2.4 Analyse du signal.

Le signal acquis est par la suite analysé manuellement sur le logiciel « Plexon Offline Sorter », logiciel dit de *spike sorting*. Ce logiciel permet d'effectuer les étapes de seuillage, c'est-à-dire d'isoler les potentiels d'action du bruit électrique, mais aussi de séparer l'activité des différents neurones, étape dite de *clustering*. Le *clustering* est une étape sensible et essentielle. Le signal acquis contient généralement l'activité de plusieurs neurones en même temps. Pour avoir une idée précise de comment l'activité d'un neurone est modulée au cours d'une tâche, il est impératif de séparer les potentiels d'actions émis par chaque neurone (FIGURE. 32). La séparation des *clusters* a été réalisée par analyse des composantes principales.

Les données sont, par la suite, visualisées sur le logiciel « NeuroExplorer V.4 », permettant d'effectuer plusieurs représentations graphiques de l'activité des neurones (raster plot, perievent raster, crosscorrelogram, ...).

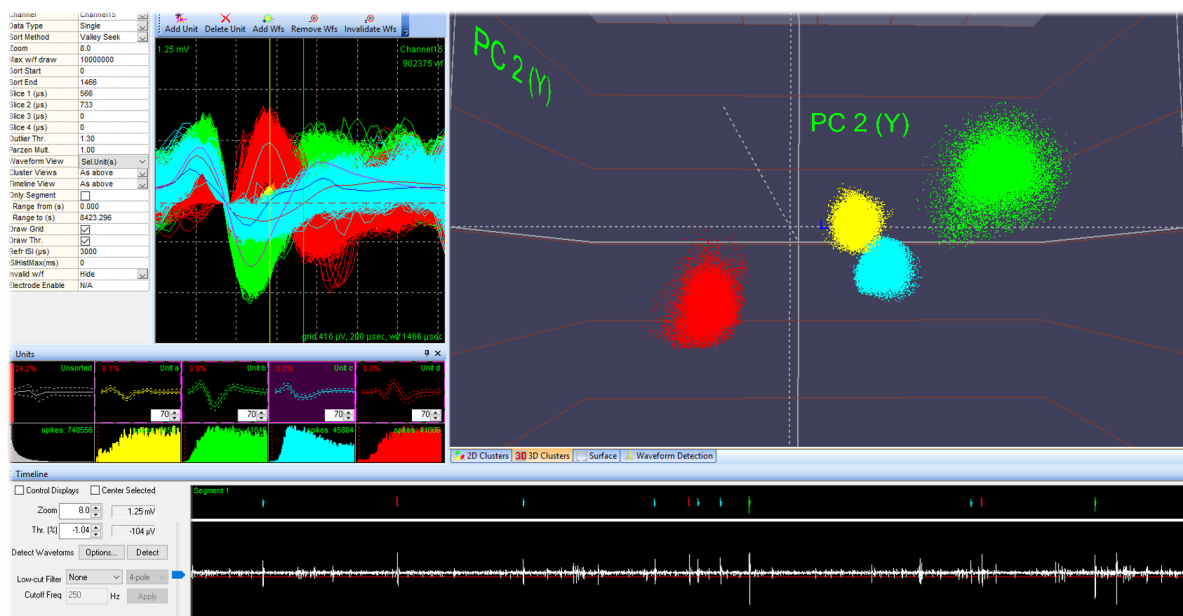


FIGURE.32 : Capture d'écran du logiciel OfflineSorter. Séparation de l'activité de 4 neurones différents enregistrés sur une même électrode (tracé *en bas*). Chaque nuage de points (rouge, jaune, vert et bleu *en haut à droite*) représente l'ensemble des potentiels d'actions des 4 neurones, regroupés par analyse en composantes principales.

2.5 Histologie

À la fin des expériences, les rats sont profondément anesthésiés au pentobarbital (Euthasol). Les électrodes sont marquées en injectant un courant continu de 40 μ A pendant une durée de 15s. Les rats sont par la suite perfusés en intracardiaque avec une solution saline dans un premier temps puis de formaline à 4%. Par la suite, les cerveaux sont coupés au cryostat en coupe de 40 μ m puis fixés et colorés par coloration de Nissl. L'observation des coupes au microscope permet de reconstruire le chemin de passage des électrodes et d'exclure les canaux qui seraient en dehors de la structure d'intérêt.

3. Optogénétique

3.1 Construction virale et opsines utilisées

Lors de nos expériences d'optogénétique, nous avons cherché à activer les neurones de certaines structures, tels que le PVTp. Pour ce fait, nous avons utilisé le virus : AAV5-CaMKII α -hChR2(E123T/T159C)-eYFP. Cet adénovirus utilise la séquence promotrice du gène codant pour la protéine kinase 2 Ca²⁺/calmoduline dépendante (CaMKII α). Il permet d'exprimer une version mutante de la **Channelrhodopsin 2** (ChR2), protéine canal perméable aux ions Na⁺ et sensible à la lumière, par les neurones infectés (FIGURE 33 A). De ce fait, la présence de lumière à proximité des neurones dépolarise ces derniers et induit des potentiels d'actions.

La mutation E123T (ChETA) sur la ChR2 accélère la cinétique du canal, mais réduit l'amplitude du photo courant (Gunaydin et al., 2010). La mutation T159C, quant à elle, induit des photocourants de fortes amplitudes et sensibilise à des puissances lumineuses de faible intensité. Le double mutant (E123T/T159C ou ETTC) que nous avons utilisé permet d'induire de forte stimulation à haute fréquence (>60Hz) des neurones stimulés (Berndt et al., 2011). Le spectre d'absorption maximal de l'opsine se situe autour de 500nm (FIGURE 33 C).

Dans nos expériences « contrôle », nous avons utilisé le virus : AAV5-CaMKII α -eYFP. Virus permettant l'expression de la protéine fluorescente eYFP (*Enhanced Yellow Fluorescent Protein*) afin de vérifier les effets non spécifiques de l'expression du virus, c'est-à-dire, vérifier que les effets observés ne sont pas induits pas l'effet de la chaleur du laser sur les tissus ou du

à l'expression de nouvelles protéines, *pour revue* (Allen et al., 2015). La concentration virale est d'environ 2×10^{12} particules/ml.

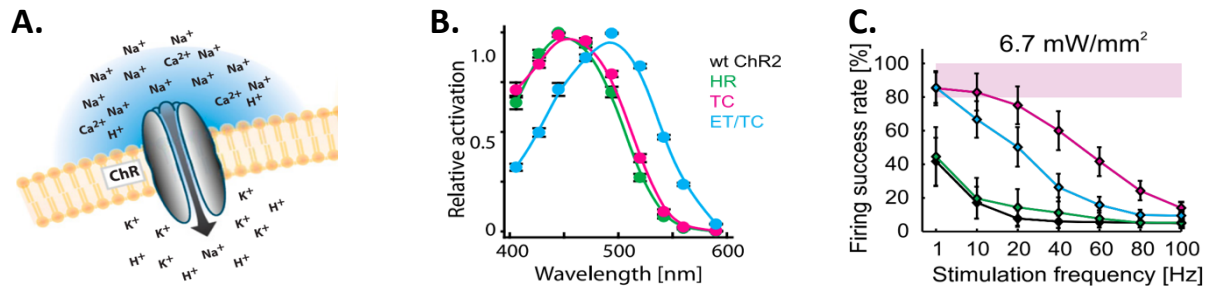


FIGURE. 33 : Caractéristiques de l'opsine utilisée. **A.** Schéma de la protéine canal sensible à la lumière : Channel Rhodopsine (**ChR**). La présence de lumière ouvre ce canal et le rend perméable aux ions Na^+ . **B.** Spectre d'absorption de plusieurs opsines, ETTC est représentée en bleu. **C.** Taux de succès d'émission d'un potentiel d'action lors de l'application de flash lumineux d'une intensité de $6,7 \text{ mW/mm}^2$ mais de fréquences différentes. ETTC est représenté en bleu. Tiré de A. Berndt et al, 2010.

3.2 Dispositif expérimental

Lors des expériences d'optogénétiques, nous avons utilisé des LEDs du fabricant Plexon Inc. Les tests, avant chirurgie, nous ont permis de garantir une puissance lumineuse en sortie de fibre d'au moins 10 mW/mm^2 lors de pulsation de 10ms à 465nm, mesurée à l'aide d'un puissance-mètre portable (ThorLabs). Les férules des fibres optiques sont connectées aux LEDs via une fibre optique fixée grâce à des manchons (*sleeves*) en céramide. Les deux LEDs sont fixées sur la partie mobile d'un commutateur, permettant d'éviter les problèmes de torsion de câble.

3.3 Histologie et marquage cellulaire.

Après dissection, les cerveaux ont été post-fixés dans une solution de paraformaldéhyde diluée à 4% dans une solution de tampon phosphate salin (PBS) durant une journée, puis placé pendant 3 jours dans une solution de sucrose à 30%. Par la suite, les cerveaux sont coupés en tranches de $40 \mu\text{m}$ au cryostat. Les coupes sont perméabilisées dans

une solution de PBS et de 0.4% de Triton X-100 (PBST) pendant 30mn à température ambiante. Les coupes sont par la suite incubées dans une solution de blocage de PBST et 5% d'albumine de sérum bovin (BSA) pendant 1h à température ambiante. Les coupes sont transférées dans une solution contenant un anticorps primaire *rabbit* anti-GFP (*Invitrogen*) dilué à 1/500 dans du PBST-1% BSA et incubées la nuit entière. Les coupes sont incubées avec l'anticorps secondaire *donkey* Alexa Fluor 488 anti-*rabbit* (*Invitrogen*) dilué à 1/500 du PBST-1% BSA pendant 1h30 à température ambiante. Le marquage immunologique a été réalisé sur coupes flottantes puis monté sur des lamelles avec milieu de montage Roti-mount-fluorcare (*Carl ROTH*), puis observées au microscope confocale.

RESULTATS

ARTICLE. 1

Résumé :

Une abondante littérature a mis en évidence l'importance du noyau accumbens (NAcC) dans les tâches comportementales dépendantes de stimuli extérieurs. Toutefois, d'autres études font état de l'absence d'implication du NAcC dans le traitement des stimuli. Nous avons cherché à comparer, chez le rat, les déterminants neuronaux sous-jacents à l'intégration de stimuli incitatifs et instructifs dans une même tâche. Nous avons développé une variante de tâche GO/NOGO permettant de révéler les différences entre ces deux types de stimuli. Au début de l'essai, un stimulus incitatif invite le rat à s'engager dans la séquence de réponse de la tâche. Une fois que le rat a décidé d'initier un essai, il reste engagé dans la tâche jusqu'à la l'obtention de la récompense. Cette tâche comportementale a montré la contribution distincte du NAcC dans la réponse aux différents types de stimuli : la réponse au stimulus incitatif dépend des récepteurs AMPA/NMDA et des récepteurs de dopamine D1. A l'inverse, les réponses associées aux stimuli instructifs (appui sur le levier en réponse au stimulus GO, et absence d'appui en réponse au stimulus NOGO) ne sont pas affectées par ces manipulations pharmacologiques. Notre étude électrophysiologique a montré que davantage de neurones du NAcC répondent au stimulus incitatif qu'aux stimuli instructifs et que ces réponses neuronales sont de plus forte amplitude. De plus, lorsque les animaux ne répondent pas au stimulus incitatif, l'excitation induite est diminuée pour la plupart des neurones de projection (NEMs). À l'inverse, les interneurones du NAcC sont fortement activés à une latence précédant celle observée pour les neurones de projection. Ce travail met en lumière les processus neuronaux expliquant l'implication préférentielle du NAcC dans la décision de s'engager ou non dans la recherche de récompenses et à quel moment, plutôt que dans la décision de l'action à effectuer.

Behavioral/Cognitive

The Nucleus Accumbens Core Is Necessary for Responding to Incentive But Not Instructive Stimuli

Mehdi Sicre, Julie Meffre, Didier Louber, and  Frederic Ambroggi

Aix-Marseille Université, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Laboratoire de Neurosciences Cognitives, UMR 7291, 13331 Marseille, France

An abundant literature has highlighted the importance of the nucleus accumbens core (NAcC) in behavioral tasks dependent on external stimuli. Yet, some studies have also reported the absence of involvement of the NAcC in stimuli processing. We aimed at comparing, in male rats, the underlying neuronal determinants of incentive and instructive stimuli in the same task. We developed a variant of a GO/NOGO task that reveals important differences in these two types of stimuli. The incentive stimulus invites the rat to engage in the task sequence. Once the rat has decided to initiate a trial, it remains engaged in the task until the end of the trial. This task revealed the differential contribution of the NAcC to responding to different types of stimuli: responding to the incentive stimulus depended on NAcC AMPA/NMDA and dopamine D1 receptors, but the retrieval of the response associated with the instructive stimuli (lever pressing on GO, withholding on NOGO) did not. Our electrophysiological study showed that more NAcC neurons responded more strongly to the incentive than the instructive stimuli. Furthermore, when animals did not respond to the incentive stimulus, the induced excitation was suppressed for most projection neurons, whereas interneurons were strongly activated at a latency preceding that found in projection neurons. This work provides insight on the underlying neuronal processes explaining the preferential implication of the NAcC in deciding whether and when to engage in reward-seeking rather than to decide which action to perform.

Key words: dopamine; electrophysiology; interneurons; motivation; nucleus accumbens core; stimuli

Significance Statement

The nucleus accumbens core (NAcC) is essential to process information carried by reward-predicting stimuli. Yet, stimuli have distinct properties: incentive stimuli orient the attention toward reward-seeking, whereas instructive stimuli inform about the action to perform. Our study shows that, in male rats, NAcC perturbation with glutamate or dopamine antagonists impeded responses to the incentive but not to the instructive stimulus. NAcC neuronal recordings revealed a stronger representation of incentive than instructive stimuli. Furthermore, we found that interneurons are recruited when rats fail to respond to incentive stimuli. This work provides insight on the underlying neuronal processes explaining the preferential implication of the NAcC in deciding whether and when to engage in reward-seeking rather than to decide which action to perform.

Introduction

The nucleus accumbens core (NAcC) is unequivocally recognized as central to incentivize actions prompted by reward-predictive stimuli (Cardinal et al., 2002; Nicola, 2007, 2016; Yin et

al., 2008; Floresco, 2015). NAcC lesion, inactivation or perturbation of dopamine transmission all reduce behavioral responding to incentive stimuli in Pavlovian (Di Ciano et al., 2001; Saunders and Robinson, 2012; Clark et al., 2013; Fraser and Janak, 2017), general Pavlovian-to-instrumental (Corbit et al., 2001; Corbit and Balleine, 2011), and discriminative stimulus tasks (Yun et al., 2004; Ambroggi et al., 2008, 2011; Nicola, 2010).

By analogy with the dorsal striatum, many authors consider that the principal function of the NAcC is to form associations between the stimuli and the outcomes they predict to select actions leading to the most valuable outcome (Nicola, 2007; Yin et al., 2008; Humphries and Prescott, 2010; van der Meer and Redish, 2010; Khamassi and Humphries, 2012; Schultz, 2016). This hypothesis is supported by electrophysiological data showing that NAcC neurons encode the reward-predictive value of stimuli

Received Jan. 20, 2019; revised Dec. 11, 2019; accepted Dec. 12, 2019.

Author contributions: F.A. designed research; M.S., J.M., and F.A. performed research; D.L. contributed unpublished reagents/analytic tools; M.S. and F.A. analyzed data; F.A. wrote the paper.

This work was supported by the ATIP-Avenir program, the Wheeler Center for Neurobiology of Addiction and the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under Grant 767092 to F.A., and from the French Ministry of Education and Research to M.S. We thank Saleem M. Nicola for critical commenting on the paper; Bruno Poucet, Thierry Hasbroucq, and Boris Burle for helpful discussions; Dany Paleressompoulle for technical support; and Howard L. Fields for his incommensurable support and mentoring.

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence should be addressed to Frederic Ambroggi at frederic.ambroggi@univ-amu.fr.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0194-19.2019>

Copyright © 2020 the authors

(Setlow et al., 2003; Nicola et al., 2004b; Ambroggi et al., 2008; Roesch et al., 2009; Goldstein et al., 2012; Nakamura et al., 2012; Bissonette et al., 2013; Strait et al., 2015; Slezzer et al., 2016; Morrison et al., 2017; Yoo et al., 2018). Hence, within this action selection framework, the reduced performance induced by NAcC perturbation is interpreted as a failure to retrieve from memory the motor program associated to the reward-predicted stimulus.

However, other pharmacological or lesional studies showed that the NAcC or its dopamine input are not always necessary for animals to discriminate between stimuli predicting differently valued outcomes or instructing different actions to perform (Amalric and Koob, 1987; Cole and Robbins, 1989; Robbins et al., 1990; Hauber et al., 2000; Gierler et al., 2004; Floresco et al., 2006; Calaminus and Hauber, 2007; Castañé et al., 2010; Ghods-Sharifi and Floresco, 2010). Hence the NAcC may not be involved in assessing the value of the predicted outcome but rather in mediating the incentive motivation to engage in reward-seeking in response to stimuli.

These seemingly contrasting data emphasize the importance of different types of stimuli used. Indeed, in NAcC-dependent tasks, the stimuli prompt rats to initiate reward-seeking actions. In this situation, stimuli reorient the attention of the animal and cause a switch from spontaneous behaviors (e.g., grooming, sniffing) to task performance (Nicola, 2010). Such stimuli are said to have incentive properties (Berridge, 2004, 2012). In contrast, in NAcC-independent tasks, rats have to engage in actions to trigger stimuli presentations. Here, stimuli are temporally expected and do not elicit action initiation; they are used as instructions and only provide information regarding the upcoming outcome or the action to perform.

Although numerous studies have recorded NAcC neuronal responses to different types of stimuli, there is no study that explicitly compared incentive and instructive stimuli responses of NAcC neurons. Here, in a GO/NOGO task that sequentially uses these two types of stimuli, we show that incentive stimuli (INC) activate more NAcC neurons than instructive stimuli and that behavioral responding to the former but not the latter is dependent on glutamate and dopamine transmission. Further, we show that the absence of responding to incentive stimuli engages a population of NAcC interneurons that responds to stimuli before projection neurons, suggesting that interneurons oppose the invigorating effect of dopamine and glutamate afferent signals.

Materials and Methods

Animals. The subjects were male Long–Evans rats (Harlan Sprague Dawley) weighing ~300 g on arrival and individually housed on a 12 h light/dark cycle. Experiments were conducted during the dark phase. Throughout all experiments, food restriction (beginning 1 week before training) was adjusted daily at the end of experimental manipulations to maintain the rats at ~90% of their initial body weight. The experiments were performed in accordance with the guidelines on animal care and use of the National Institutes of Health of the United States, European guidelines (European Community Council Directive, 2010/63/UE), and National guidelines.

GO/NOGO task. This study was conducted in operant chambers (23 × 30 cm) containing two retractable levers, a reward receptacle located between them on one wall of the chamber, two house lights, a blue light located in the reward receptacle, a white noise speaker and a tone speaker (Med Associates).

Rats were run daily on the GO/NOGO task for 2 h. Two stimuli instructed the rat to either respond or withhold a response to receive a liquid sucrose reward (10%, 75 μ l, paired with a 100 ms illumination of the reward receptacle light) delivered into a well of the reward receptacle.

The intertrial interval was 15 s. A trial started with presentation of the incentive stimulus. This consisted of extension of the left lever (herein-

after called the initiation lever) for up to 10 s. A press on the initiation lever triggered the presentation, after a variable delay (0.8–2 s, 1.3 s in average), of one of two instructive stimuli consisting of 1 s tones (an intermittent tone at 4 kHz and a siren tone ramped from 4 to 8 kHz with a 400 ms period, presented randomly with a probability of 0.5). We refer to these instructive stimuli as GO and NOGO stimuli. Upon termination of these stimuli, the right lever (hereinafter called the response lever) extended for 1.5 s. Rats were rewarded if they pressed or did not press the response lever after GO and NOGO stimuli, respectively. Importantly, on correct trials, the reward was delivered 3 s after the onsets of both GO and NOGO stimuli. Pressing the response lever resulted in the retraction of the lever on GO trials but did not affect the time of reward delivery. This feature is essential to prevent any reward discounting effects between GO and NOGO trials. If the rat did not press the response lever on GO trials, it retracted after 1.5 s and the intertrial interval was reinitiated. Lever pressing on the response lever on NOGO trials had no consequence on reward delivery or on the retraction of the lever. The initiation lever was always located to the left and the response lever to the right of the receptacle, but GO and NOGO stimuli (intermittent and siren tones) were randomly assigned and remained constant for individual rats throughout training and experiments.

Behavioral training. Training was conducted in multiple steps. First, rats were trained to respond to the initiation lever: the lever was presented for 10 s every 15 s and every lever-press triggered sucrose delivery. Once rats attained a stable level of responding (i.e., >80% responses, 4–9 d), rats moved to the next step where the GO stimulus was introduced. At this stage, the task was similar to the final task but only GO stimuli were presented. Once rats responded reliably to the GO stimulus (>80% responses, 6–15 d), the NOGO stimulus was introduced. During this step, errors (i.e., not responding on GO or responding on NOGO trials) triggered the repetition of the same instructive stimulus on the next trial to prevent perseverative behaviors. Once rats responded accurately to GO and NOGO cues (>80% correct responses, 17–32 d), the repetition of error trials was no longer used and rats underwent surgery for electrodes or cannulae implantations. Electrophysiological and pharmacological experiments were conducted after 4–6 d of retraining without repeating error trials.

Surgeries. For bilateral electrophysiological recordings in the NAcC, two 8-electrode arrays (NB Labs; 50 μ m stainless steel wires arranged in 2 rows of 4) were attached to a microdrive device that allowed the entire arrays to be lowered by 80 μ m increments. Target coordinates of the medioposterior electrode were as follows: AP: +1.2, ML: $\pm$ 2.0, and DV: –6.5 to –8.5 mm. For the pharmacological study, rats were bilaterally implanted with microinjection guide cannulae (27 gauge, Plastics One) in the NAcC (AP: +1.5, ML: $\pm$ 2, and DV: –6 mm).

Animals were anesthetized with isoflurane (5%) and placed in a stereotaxic apparatus. Anesthesia was maintained with isoflurane (0.5–2.0%) during surgery. Microdrives or guide cannulae were secured to the skull with bone screws and dental acrylic. Rats were given at least 7 d of recovery before being retrained on the task and habituated to the handling procedures.

Microinjections. After recovering from surgery, two groups of rats were microinjected in the NAcC with the D1 receptor antagonist SCH23390 (0.5 μ g/side in 0.5 μ l CSF) or a mixture of the AMPA and NMDA antagonists 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX) and 2-amino-5-phosphonopentanoic acid (AP5; 1 and 2 μ g, respectively, in 0.5 μ l CSF). Each group also received CSF control injections. The obturators were removed and 33-gauge injector cannulae were inserted into the guides. Injectors extended 1.5 mm below the tip of the cannula. A volume of 0.5 μ l of CSF, SCH23390, or CNQX/AP5 was injected over 2 min. After a 1 min post-injection period, the injectors were removed, the obturators were replaced, the animal was immediately placed into the behavioral chamber and the behavioral session began. CSF or drugs (SCH23390 or CNQX/AP5) were injected on different days (with at least 1 intervening day with no injection), in random order, in the same animals.

Electrophysiology. Electrophysiological recordings were conducted as described previously (Nicola et al., 2004b; Ambroggi et al., 2008). Animals were connected to the recording apparatus (Plexon) and run for 2 h daily sessions of the GO/NOGO task. The micro-drive carrying the electrode arrays was lowered by 80 or 160 μm at the end of each session to get a new set of neurons every day.

Isolation of individual units was performed off-line with Offline Sorter (Plexon) using principal component analysis. Only units with well defined waveforms were included in this study. Interspike-interval distribution, cross-correlograms, and autocorrelograms were used to insure single units were isolated.

Histology. Animals were deeply anesthetized with pentobarbital and perfused intracardially with saline and 4% formalin (plus 3% ferrocyanide for rats with electrode arrays). Brains were removed, sectioned (40 μm), and stained for Nissl substance to locate injection or recording sites (labeled by passing a DC current through each electrode before perfusion).

Experimental design and statistical analysis. The criteria for inclusion in final analyses were correct electrodes or cannulae placements in NAcC. For behavioral analyses, the primary dependent variables were the response probability and latency of incentive stimulus (INC), GO, and NOGO. All analyses were conducted in MATLAB (MathWorks). For electrophysiological analyses, the primary dependent variable was the mean z-score normalized firing, the onset latency and response durations. These dependent variables were analyzed with paired, unpaired *t* tests or ANOVAs. A Bonferroni correction was applied to account for multiple comparisons. Proportions were analyzed using χ^2 tests. Distributions were compared using Kolmogorov–Smirnov tests. All results were considered significant at $p < 0.05$.

For electrophysiological recordings, peristimulus time histograms (PSTHs) were constructed with 20 ms time bins. Smoothing (LOWESS method, span = 6) was used only for display purposes. PSTHs constructed around the behavioral events were used to detect excitations and inhibitions and the time at which they occurred. The 0.5 s period before the event was used as a baseline period. Excitation and inhibition to each event was determined by the presence of at least 4 bins above the 95% (for excitations) or below the 10% (for inhibitions) confidence interval of the baseline during the analysis window (–250 to 250 ms around the event considered). Onset was determined by the time of the first of four consecutive bins falling outside the confidence interval. The offset was determined in analogy, by searching the first of five consecutive bins within the confidence interval.

Color-coded maps and average PSTHs across neurons were constructed with smoothed 20 ms bins. Before averaging, the firing rate of each neuron during each bin was transformed to a z-score using 0.5 s preceding the event as a baseline.

Code/data accessibility. The data and analysis routines used in this study are available upon request.

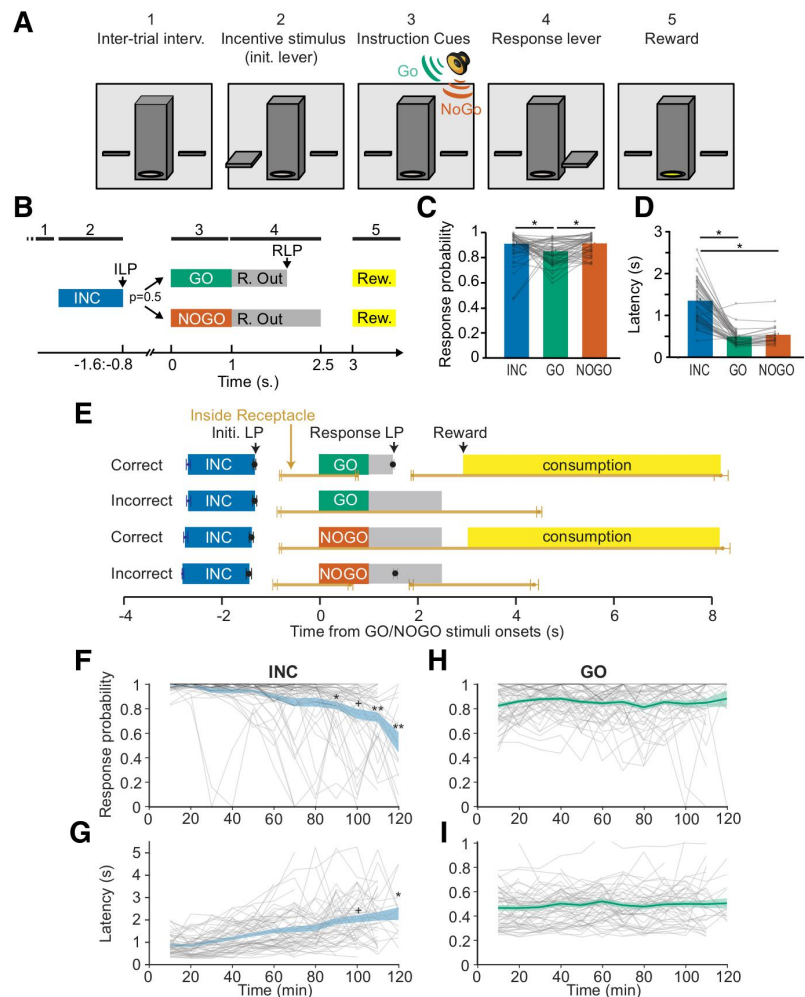


Figure 1. Behavioral performance in the GO/NOGO task. **A**, Task diagram showing the sequence of events during a trial. **B**, Temporal structure of the task. Numbers on top relate to the event sequence presented in **A**. **C**, Average correct response probabilities (number of responses/number of stimuli presented) for the three stimuli. For INC stimuli, a response was considered correct if the animal pressed the initiation lever within 10 s. For GO trials, a response was considered correct if there was a lever press during the presentation of the response lever. For NOGO trials, a response was considered correct if there was no lever press during the presentation of the response lever. Gray lines represent individual values. $*p < 0.05$ (Bonferroni *post hoc* test). **D**, Average response latency (time between the initiation lever extension to the initial lever press and between GO or NOGO onsets to the press on the response lever). For NOGO trials, the latency was computed for error trials. Gray lines represent individual values. $*p < 0.05$ (Bonferroni *post hoc* test). **E**, Relative timings of all behavioral events for correct and error trials. All events are aligned to GO and NOGO onsets. Left and right edges of the blue rectangle represent the onset and offset (triggered by the initiation lever press (Initi LP)) of the INC stimulus, respectively. Gray rectangles represent the periods where the response lever is extended. The light brown line represents the times in which the animal had its head in the reward receptacle. The left edge of the yellow rectangles marks the onset of the reward delivery and the right edge, the exit of the reward receptacle. **F**, Average response probability to the INC stimulus (10 min bins). Gray lines represent individual values. $+p < 0.1$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ (Bonferroni *post hoc* tests). **G**, Average response latency to the INC stimulus (10 min bins). Gray lines represent individual values. $+p < 0.1$, $*p < 0.05$ (Bonferroni *post hoc* tests). **H**, Average response probability to the GO stimulus (10 min bins). Gray lines represent individual values. **I**, Average response latency to the GO stimulus (10 min bins). Gray lines represent individual values.

Results

Behavioral analysis

We used a behavioral task in which we sequentially presented two different types of stimuli to which the animals had to respond to obtain a sucrose reward (Fig. 1*A,B*). The INC, presented after an intertrial interval of 15 s, corresponded to the extension of the initiation lever (producing a 300 ms sound) and informed the

animal it could engage in a trial by pressing the lever within 10 s. This triggered, after a short delay (0.8–1.6 s), the presentation of one of two instructive stimuli with equal probability. These 1 s GO and NOGO auditory stimuli informed the rat to later press or not press, respectively, a second lever (called the response lever) that was presented for 1.5 s immediately after the termination of the instructive stimuli. Upon a correct response, a reward was delivered 3 s after the onset of either instructive stimulus. Hence, the two stimuli instructed opposite instrumental responses, but their reward value was identical, being of the same magnitude and delivered after the same delay.

Over 2 h sessions, rats initiated on average, 300 ± 5.87 trials, leading to a probability of responding to the INC stimulus of 0.90 ± 0.01 and an average response latency of 1.34 ± 0.07 s (Fig. 1C,D; ANOVA, $F_{(2,159)} = 7.23$, $p = 0.001$ and $F_{(2,131)} = 97.73$, $p = 1.06 \times 10^{-26}$, respectively). Although this was never required, rats spontaneously and almost systematically (probability 0.98 ± 0.004) entered the reward receptacle shortly after the initiating lever press and before the presentation of the instructive stimuli (0.55 ± 0.01 s after the lever press; Fig. 1E). Furthermore, when rats pressed the initiating lever, they remained in the reward receptacle until they received the feedback from the reward for most of the trials (probability 0.93 ± 0.02). Overall, rats had a slightly lower accuracy for GO than NOGO trials (Bonferroni *post hoc* test, $p < 0.05$; Fig. 1C). On GO trials, rats exited the reward receptacle during the presentation of the GO stimulus (0.76 ± 0.03 s), pressed the response lever (1.48 ± 0.02 s after GO onset), and re-entered the receptacle (1.87 ± 0.02 s after GO onset) to collect the reward. On NOGO trials, rats remained in the receptacle until reward collection and consumption.

On GO error trials, rats remained in the receptacle during the stimulus and the response lever extension period as they did on NOGO correct trials (Fig. 1E). Rats exited the receptacle earlier on GO error trials than on NOGO correct trials (1.34 ± 0.08 s after the time the reward should have been delivered). On NOGO error trials, rats displayed a behavior similar than that displayed on GO correct trials. They exited the receptacle slightly earlier than on GO correct trials (GO correct, 0.76 ± 0.03 s, NOGO error, 0.62 ± 0.05 , unpaired *t* test, $t_{(72)} = 2.49$, $p = 0.015$). However, the latency to lever press the response lever was similar (GO correct, 1.48 ± 0.02 s, NOGO error, 1.53 ± 0.04 , unpaired *t* test, $t_{(78)} = -0.99$, $p = 0.32$).

Hence, the behavioral sequence was similar between correct and error trials of the opposite stimulus. When rats made an error, they remained in the receptacle until the reward should have been delivered, suggesting that they use the feedback from reward delivery to detect their errors.

These results indicate that rats treated the incentive and instructive stimuli differently. Upon presentation of the INC stimulus, when rats decided to commit to the task and pressed the initiating lever, they rarely disengaged from the whole behavioral sequence.

Over the session, the likelihood to respond to the INC stimulus decreased and the latency increased (Fig. 1F,G; repeated-measures ANOVA, $F_{(11,176)} = 10.071$, $p = 4.06 \times 10^{-14}$ and $F_{(11,132)} = 9.326$, $p = 3.080 \times 10^{-12}$, respectively), indicating that motivation to engage in the task was reduced over the long sessions. However, we found that responding to the GO stimulus did not vary over the course of the session (Fig. 1H,I; repeated-measures ANOVA, $F_{(11,143)} = 0.979$, $p = 0.468$ and $F_{(11,132)} = 1.177$, $p = 0.309$, respectively). Thus, the motivation level specif-

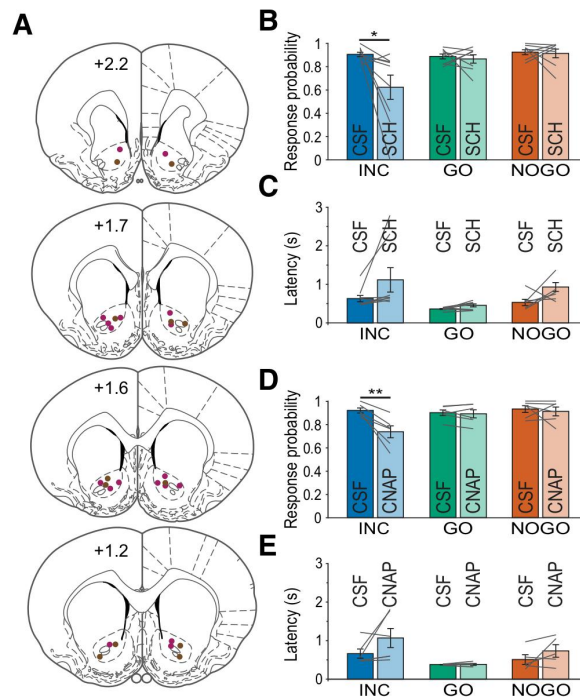


Figure 2. Effect of glutamate and dopamine D1 receptor antagonists on performance in the GO/NOGO task. **A**, Histological reconstruction of cannulae placements shown on coronal sections. SCH23390 group, purple; CNQX/AP5 group, brown. **B**, Effect of SCH23390 on average correct response probabilities for INC, GO, and NOGO stimuli. Gray lines represent individual animals. $*p < 0.05$ (Bonferroni *post hoc* test). **C**, Effect of SCH23390 on average response latencies. For NOGO, latencies were computed on error trials. Gray lines represent individual animals. **D**, Effect of CNQX/AP5 (CNAP) on average correct response probabilities for INC, GO, and NOGO stimuli. Gray lines represent individual animals. $**p < 0.01$ (Bonferroni *post hoc* test). **E**, Effect of CNQX/AP5 on average response latencies. For NOGO, latencies were computed on error trials. Gray lines represent individual animals.

ically impacted the engagement in the task by responding to the INC stimulus but not the subsequent response to the instructive stimulus.

NAcC AMPA/NMDA and dopamine D1 receptors are necessary to respond to incentive but not instructive stimuli

We first sought to confirm that the GO/NOGO task captured the implication of the NAcC in the two different types of stimuli. We expected that manipulating NAcC activity would affect responding to the incentive but not to the instructive stimuli.

We locally injected into the NAcC either the selective AMPA and NMDA antagonists CNQX and AP5 or the selective D1 receptor antagonist SCH23390, which have been found to affect behavioral responding to incentive stimuli (Yun et al., 2004; Ambroggi et al., 2008, 2011).

We trained two groups of rats ($n = 9$ and $n = 6$) on the GO/NOGO task and implanted guide-cannulae in the NAcC (see Materials and Methods, Histology; Fig. 2A). The first group of rats was injected bilaterally with either CSF or SCH23390 just before being run on the task. Blocking NAcC D1 receptors significantly reduced the response probability to the INC stimulus (repeated-measures ANOVA, stimulus effect: $F_{(2,12)} = 6.38$, $p = 0.013$; drug effect: $F_{(1,6)} = 03.768$, $p = 0.100$; interaction: $F_{(2,12)} = 6.534$, $p = 0.012$; Bonferroni *post hoc* test, INC stimulus CSF vs

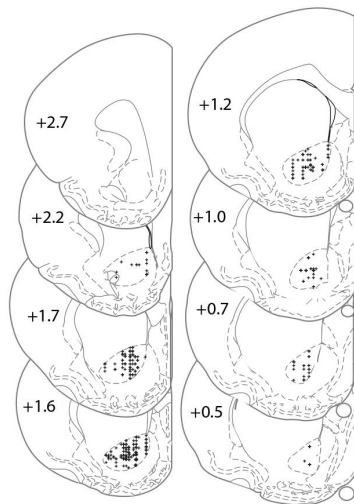


Figure 3. Histological reconstruction of electrode placements shown on coronal sections.

SCH23390, $p = 0.04$) but had no effect on either the GO or the NOGO stimulus (Bonferroni *post hoc* tests, $p = 1.00$; Fig. 2B). The analysis of response latencies revealed no interaction effect but showed that SCH23390 induced an overall increase in latencies (repeated-measures ANOVA, stimulus effect: $F_{(2,8)} = 4.123$, $p = 0.059$; drug effect: $F_{(1,4)} = 8.445$, $p = 0.044$; interaction: $F_{(2,8)} = 1.44$, $p = 0.292$; Fig. 2C). The second group of rats was injected bilaterally with either CSF or a mixture of CNQX/AP5. We found that blocking glutamate transmission selectively affected the likelihood of responding to the INC stimulus (repeated-measures ANOVA, stimulus effect: $F_{(2,10)} = 2.344$, $p = 0.146$; drug effect: $F_{(1,5)} = 16.611$, $p = 0.010$; interaction: $F_{(2,10)} = 5.889$, $p = 0.020$; Bonferroni *post hoc* test CSF vs CNQX/AP5, INC, $p = 0.003$, GO, $p = 1.00$, NOGO, $p = 1.00$; Fig. 2D) without significantly affecting response latency (repeated-measures ANOVA, stimulus effect: $F_{(2,8)} = 7.835$, $p = 0.013$; drug effect: $F_{(1,4)} = 3.34$, $p = 0.142$; interaction: $F_{(2,8)} = 1.779$, $p = 0.23$; Fig. 2E).

Thus, blocking NAc AMPA/NMDA or D1 receptors reduced the engagement in the task in response to the INC stimulus but did not alter the ability of rats to decide which action to perform in response to the instructive stimuli.

NAcC neurons encode the incentive stimulus more strongly than the instructive stimuli

Our behavioral analysis suggests that the incentive stimulus gives the rat the opportunity to decide whether to engage in reward seeking, while instructive stimuli provide information regarding the type of behavioral response to perform on the response lever. We therefore sought to understand the underlying neuronal processes by which the NAc is necessary for incentive but not instructive stimuli. We investigated the neuronal representation of the stimuli used in this task by recording the activity of multiple single neurons in the NAcC (434 neurons recorded from 64 sessions in 10 rats; see Materials and Methods, Histology; Fig. 3).

As previously described (Nicola et al., 2004a,b; Ambroggi et al., 2011), NAcC neurons responded to many different task events, including stimuli, actions and rewards. We focused our analysis on responses to stimuli (Fig. 4). All three stimuli evoked excitatory responses that occurred shortly after stimulus onset. Excitation onset latencies were similar across the three stimuli

(INC 69 ± 6 ms, GO 75 ± 16 ms, NOGO 77 ± 7 ms, Kolmogorov–Smirnov test, $p > 0.25$ for all comparisons; Fig. 4F). The durations of the responses were variable with similar distributions (INC 1.85 ± 0.27 s, GO 1.57 ± 0.49 s, NOGO 1.74 ± 0.56 s, Kolmogorov–Smirnov test, $p > 0.18$ for all comparisons; Fig. 4F).

A striking difference between the incentive and the instructive stimuli was the size of the populations responding to these events. The INC stimulus evoked excitatory responses in 3 times more neurons than GO or NOGO stimuli ($\chi^2 = 40.7$, $p < 0.0001$; Fig. 4A,E). Furthermore, the average response magnitude (0–250 ms poststimulus) was considerably larger to the INC stimulus than to the GO or NOGO stimuli (Fig. 4A,B,E). This effect did not depend on differences between neurons recorded in different animals or the hemisphere they were recorded from (three-way ANOVA, cue effect: $F_{(2,119)} = 5.210$, $p = 0.007$; subject effect: $F_{(8,119)} = 0.599$, $p = 0.777$; recording side effect: $F_{(1,119)} = 1.197$, $p = 0.276$). This result indicates that the type of behavioral response to incentive or instructive stimuli overcomes the preferential selectivity for contralateral actions (Roesch et al., 2009).

In more than half of the instructive stimulus-inhibited neurons, the inhibitions began before the onset of the stimuli (Fig. 4F) and were therefore not driven by the stimulus itself. Response durations were different, with prolonged inhibitions to the NOGO stimulus compared with the INC and GO stimuli (INC 2.36 ± 0.3 s, GO 2.49 ± 0.5 s, NOGO 4.12 ± 0.45 s, Kolmogorov–Smirnov test, INC vs GO, $p = 0.094$, INC vs NOGO, $p = 0.027$). For the INC stimulus, the population of inhibited neurons was significantly larger than those of the GO or NOGO stimuli ($\chi^2 = 8.45$, $p = 0.015$; Fig. 4C–E). However, the average response magnitude was similar between all three stimuli (Fig. 4E; three-way ANOVA, cue effect: $F_{(2,199)} = 7.362$, $p = 0.173$; subject effect: $F_{(9,199)} = 0.747$, $p = 0.665$; recording side effect: $F_{(1,199)} = 1.316$, $p = 0.253$).

We then investigated the relationship between the different neuronal populations observed (Fig. 4G). For this analysis, we grouped the neurons that were excited (or inhibited) by either one or both instructive stimuli. We then calculated the percentage of instructive stimulus-excited (or -inhibited) neurons for all neurons, neurons that were nonresponsive to the INC stimulus, neurons that were excited by the INC stimulus, and neurons that were inhibited by the INC stimulus. We found that both instructive stimulus-excited and -inhibited neurons were slightly over-represented in the population of neurons excited (but not inhibited) by the INC stimulus; however, this effect did not reach statistical significance ($\chi^2 = 9.37$, $p = 0.15$).

Separate populations of incentive stimulus-excited NAcC neurons show opposite modulations whether the animal engages or not in the task

Our data show that the neuronal representation of the INC stimulus plays a pivotal role in the decision to engage in reward-seeking. We aimed to decipher whether INC stimulus encoding could provide clues about the local circuit mechanism leading to this commitment to the task. We compared the activity of NAcC neurons between INC stimuli that evoked reward-seeking and those that did not. We restricted this analysis to sessions that contained at least 10 INC stimuli the animals did not respond to (later called “unattended INC stimuli”, 336 neurons, 55 sessions, 10 rats) and used a higher time resolution of 2 ms. The NAc contains a large majority of medium spiny projection neurons (MSNs) and several types of interneurons, including high-firing

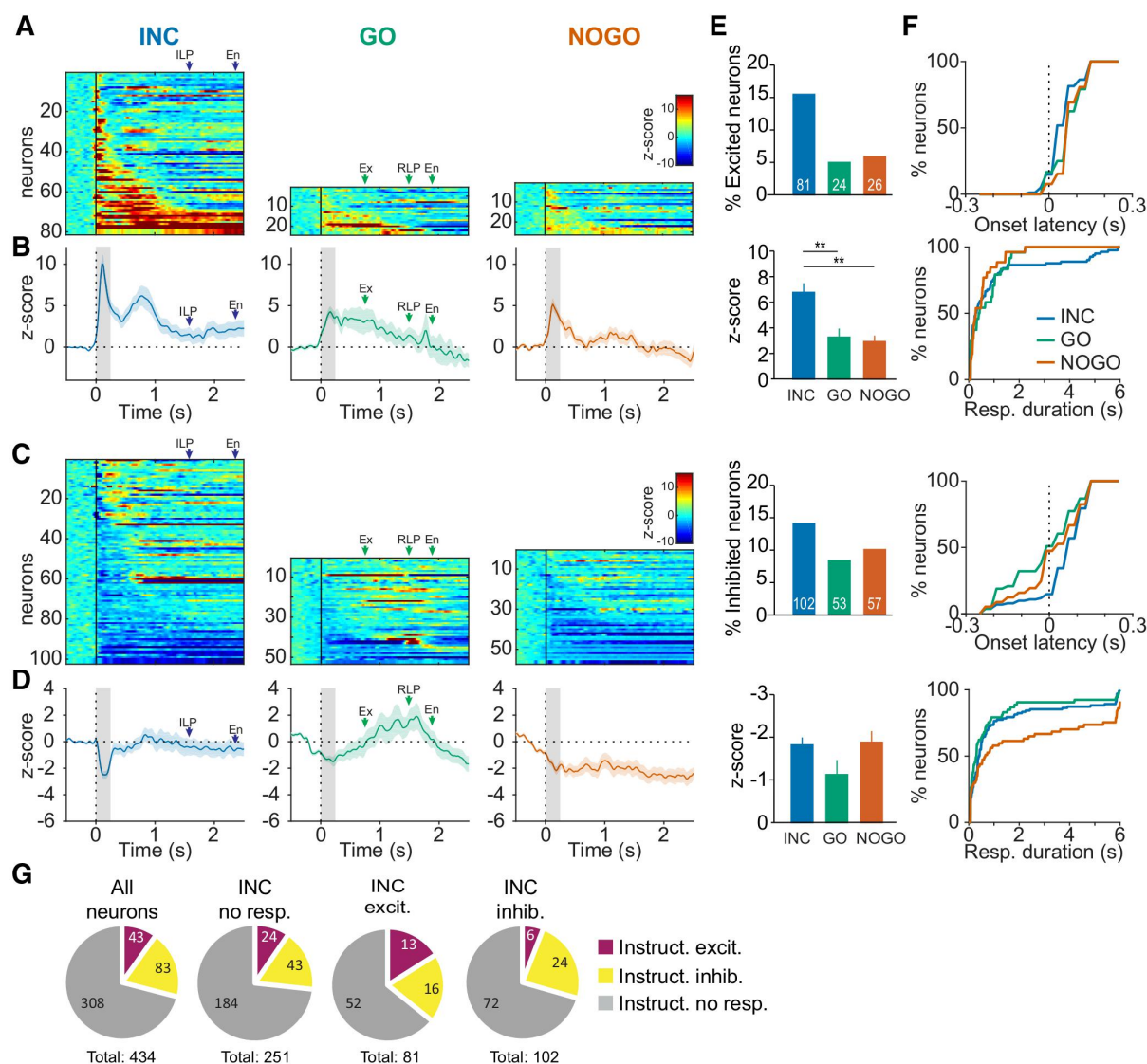


Figure 4. NAc neurons respond more strongly to the incentive than the instructive stimuli. **A**, Heatmaps showing stimuli-evoked activity of all excited neurons. Each row represents an individual neuron's response to the stimulus averaged across all correct trials during the session. Neurons are sorted from top to bottom by the duration of their response. Colors indicate the z-score-normalized firing rate; hot colors represent excitation (z-score > 0), cool colors represent inhibition (z-score < 0). Data are plotted with 20 ms bins and smoothed with a LOWESS method (span = 6) for display purposes. ILP and RLP represent the average time of the initiation and response lever presses, respectively; En and Ex, average time of the entry and exit into the reward receptacle, respectively. **B**, Average PSTH for all neurons shown in **A**. Lines represent the mean response; shaded regions represent $\pm$ SEM. **C**, Same representation than in **A** but for stimuli-inhibited neurons. **D**, Same representation than in **B** but for stimuli-inhibited neurons. **E**, Percentage and average z-score (for the first 250 ms following stimulus onset) for excited (top) and inhibited (bottom) neurons. The number of neurons responsive to stimuli are indicated in the bar graphs. **F**, Response onsets and durations for INC, GO and NOGO stimuli excitations (top) and inhibitions (bottom). **G**, Percentage of neurons excited (purple) or inhibited (yellow) or nonresponsive (gray) to the instructive stimuli for all neurons, neurons nonresponsive to the INC stimulus, neurons excited by the INC stimulus, and neurons inhibited by the INC stimulus. The number of neurons are indicated in the pie charts.

GABA interneurons (HFIns) and ACh interneurons (AChIns). We identified these populations using the basal firing rate and the coefficient of variation 2 (Fig. 5A; Gage et al., 2010; Sharott et al., 2012; Atallah et al., 2014; Stalnaker et al., 2016).

As reported previously (Nicola et al., 2004b; Morrison et al., 2017), 81% (39/48 neurons) of INC stimulus-excited neurons were activated by INC stimuli only in trials in which the stimulus induced reward-seeking and not in those the animal did not respond to (Fig. 5B,C). Among this population (which we call

MOTIV+ neurons), 69% were putative MSNs, and 31% were putative HFIns; these proportions did not differ from those in the entire population ($\chi^2 = 2.85$, $p = 0.09$ and $\chi^2 = 3.23$, $p = 0.07$, respectively). Onset latencies of excitations were similar for MSNs (85 ± 10 ms) and HFIns (129 ± 20 ms, Kolmogorov–Smirnov test, $p = 0.14$).

More surprising was the discovery of a small neuronal population (19%, 9/48) that responded in the opposite manner: these neurons were more excited to unattended INC stimuli

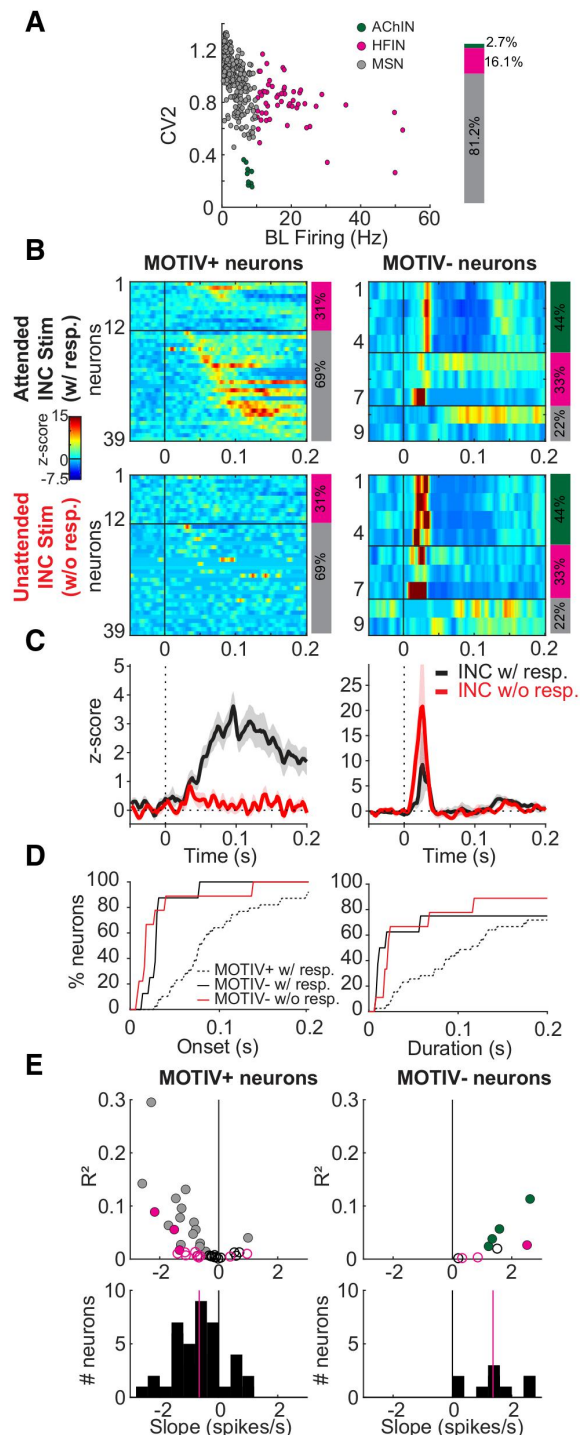


Figure 5. Neuronal responses to the incentive stimulus depend on the willingness to engage in the task. **A**, Basal firing rate plotted against the coefficient variation 2. Colors indicate the cellular type. The colored bar on the right show the proportion of each cell type on the entire population of neurons ($n = 336$). **B**, Heatmaps showing incentive stimulus-evoked activity when the animals initiated a trial (top) and when they did not (bottom) for MOTIV+ (left) and MOTIV- (right) neurons. Neurons are sorted by the cell type and latency of the excitation. Right bars indicate the percentage of AChINs, HFINs, and MSNs. Note: the same neurons are plotted for attended (top) and unattended (bottom) trials. **C**, Average PSTH for MOTIV+ and MOTIV- neurons for attended (black) and unattended (red) INC stimuli. **D**, Onset and duration of INC

(MOTIV- neurons; Fig. 5B,C). This population was highly enriched in putative AChINs (44%, significantly more than in the entire population, $\chi^2 = 41.7$, $p < 0.0001$). Of 9 putative AChINs recorded in the population, 4 displayed this pattern of activity in response to the INC stimulus. Three MOTIV- neurons were HFINs (a proportion similar to that found in the entire population, $\chi^2 = 1.87$, $p = 0.17$), and the remaining two were putative MSNs (under-represented compared with the entire population, $\chi^2 = 18.9$, $p < 0.0001$). Another striking difference in the activity of these neurons was the temporal dynamics of their responses. All nine MOTIV- neurons (coming from 3 different animals in 7 different sessions recorded at different depths) were excited at very short latency and for a very brief period of time on unattended INC stimuli (Fig. 5B–D; onset = 32 ± 14 ms, duration = 65 ± 3 ms). Furthermore, the onset latency tended to shorten on unattended INC stimuli compared with those attended. This effect was significant for AChINs (Kolmogorov–Smirnov test, $p = 0.011$), for which the onset of excitation in unattended trials clearly preceded that in responded trials (Fig. 5B–D). The excitation of MOTIV- neurons to the INC stimulus emerged and terminated before the excitation of MOTIV+ (Kolmogorov–Smirnov test, $p = 0.0001$ for MOTIV+ and MOTIV- onsets comparison and $p = 0.01$ for MOTIV- offset and MOTIV+ onset comparison).

In summary, when the animal responded to the INC stimulus, MOTIV+ neurons (MSNs and HFINs) were activated ~ 85 ms after the appearance of the incentive stimulus, whereas MOTIV- neurons (AChINs and HFINs) displayed an earlier and transient excitation. When the animal did not respond to the INC stimulus, the excitation of MOTIV- neurons (AChINs and HFINs) was much greater than when the animal responded, whereas the response of MOTIV+ neurons was suppressed.

We next sought to determine whether, on trials in which animals responded to the INC stimulus, the evoked activity on individual trials covaried with the latency to engage in the task. We performed a linear regression of the evoked-stimulus response with the latency of the lever press on a trial-by-trial basis. For this analysis, we calculated the firing in time windows adapted to the response temporal dynamics of MOTIV+ and MOTIV- neurons (50–200 ms and 0–40 ms poststimulus, respectively). We found an overall negative relationship between the evoked activity and the latency for MOTIV+ neurons (Wilcoxon test, $p = 6 \times 10^{-5}$; Fig. 5E). Eighteen of the 39 MOTIV+ neurons (46%) showed a significant negative correlation, and only one neuron was positively correlated. There was no difference between the regression coefficients of HFINs and MSNs neurons (Wilcoxon test, $p = 0.27$). MOTIV- neurons displayed the opposite relationship to the behavioral response latency with an overall positive correlation between the evoked firing and the latency to lever press (Wilcoxon test, $p = 0.004$), with 5 of 9 neurons (55%) showing a significant correlation, including the four AChINs. These data illustrate the continuum in the activity of NAc neurons between responding to the INC stimulus at longer latencies and not responding.

stimulus-evoked responses in MOTIV+ and MOTIV- neurons. **E**, Top, Regression coefficient plotted against R^2 of the regression. Colors indicate the cellular type and filled symbol label significantly correlated neurons. Bottom, Distribution of the regression coefficient in significantly correlated (black bars) and non-significantly correlated (gray bars) neurons.

Selectivity of encoding for GO or NOGO stimuli in the NAcC

We investigated the selectivity of NAcC neurons to instructive stimuli. We compared the firing to GO and NOGO stimuli (0–500 ms post-stimuli, Wilcoxon test) in the neuronal population responding to these instructive stimuli ($n = 44$ and $n = 85$ for excited and inhibited neurons, respectively).

For excitations (Fig. 6*A,B*), 16 and 25% of neurons had a significant preference for GO and NOGO stimuli, respectively. GO-selective neurons displayed a sustained response that exceeded the GO stimulus period, whereas NOGO-selective neurons exhibited a brief response following the NOGO stimulus. The remaining neurons (59%) showed no significant preference for either stimulus and the average response was similar during the period considered. The distribution of the neuronal types across these populations of neurons did not differ from the entire population (χ^2 tests, $p = 0.22$ – 0.99 for all comparisons).

The response of inhibited neurons by instructive stimuli started before the presentation of the stimuli (Fig. 4). Yet, the presentation of instructive stimuli differentially affected the response of these neurons (Fig. 6*C,D*): 13 and 19% of neurons had a significant preference for GO and NOGO stimuli, respectively. HFIs were more represented in nonselective and NOGO-selective neurons than in the entire population ($\chi^2 = 14.7$, $p = 0.0001$ and $\chi^2 = 4.47$, $p = 0.03$, respectively).

Discussion

We aimed at comparing the underlying neuronal determinants of incentive and instructive stimuli in the same task and on the same neurons. We developed a task that reveals important differences in these two types of stimuli. The incentive stimulus invites the rat to engage in the task sequence. Once the rat has decided to initiate a trial, it remains engaged in the task until the end of the trial. Responding to the incentive stimulus depends on NAcC AMPA/NMDA and dopamine D1 receptors, but not the retrieval of the response associated with the instructive stimuli. NAcC neurons respond more to the incentive than the instructive stimuli and these populations are relatively independent from one another. The analysis of unattended trials reveals a novel population of neurons that is rapidly and strongly activated by the stimulus and highly enriched in AChINs. Overall, these results provide additional evidence (Singh et al., 2011) that the NAcC, though the integration of glutamate and dopamine signals is specially involved in deciding whether and when to engage in the task in response to incentive stimuli rather than deciding which action to perform in response to instructive stimuli.

The involvement of the NAcC in instrumental responding to incentive stimuli is consistent with previous work (Yun et al., 2004; Ambroggi et al., 2008, 2011). The weaker effect of dopamine and glutamate antagonists reported here can be due to the constant and relatively short ITI used. Indeed, Nicola (2010) reported that the effect of NAc dopamine blockade inversely scaled with the length of the ITI. The NAcC is proposed to participate in action-selection based on information carried by stimuli (Nicola, 2007; Yin et al., 2008; Humphries and Prescott, 2010; van der Meer and Redish, 2010; Khamassi and Humphries, 2012; Schultz, 2016). The reduced responding to incentive stimuli of NAcC inactivated rats can thus be interpreted as a failure to retrieve the necessary action in response to stimuli. However, the absence of effect on instructive stimuli responding enters in contradiction with this interpretation and highlights the fact that the NAcC is involved on processing a particular type of stimuli that triggers task engagement.

Yet, some studies reported that NAcC perturbations impaired response selection to instructive stimuli. Interestingly, deficits were evident in tasks where the outcome was uncertain, either because the stimulus–outcome (or stimulus–action) association was learned during the test session or because the delivery was probabilistic (Burton et al., 2014; Costa et al., 2016; Rothenhoefer et al., 2017; Sharpe et al., 2017; Piantadosi et al., 2018). In contrast, when the contingencies were constant throughout training and testing, NAcC perturbation had no effect on performance (Amalric and Koob, 1987; Cole and Robbins, 1989; Robbins et al., 1990; Gierler et al., 2004; Floresco et al., 2006; Castañé et al., 2010; Ghods-Sharifi and Floresco, 2010). In particular, blocking NAcC dopamine did not impede the ability of rats to discriminate two predicted stimuli associated with two rewards of different values (Hauber et al., 2000; Calaminus and Hauber, 2007; Stopper et al., 2013). This suggests that the expected value signal carried by dopamine neurons to the NAcC does not necessarily contribute to discriminating differently valued stimuli in simple situations where uncertainty is low (Floresco, 2015). Thus these data indicate that NAcC and its dopamine input are involved in action-selection during learning but not when it has been consolidated.

In tasks using incentive stimuli, there is now convincing evidence that dopamine drives learning and contributes to the motivation to engage in action (Steinberg et al., 2013; Keiflin and Janak, 2015; Chang et al., 2016; Berke, 2018; Saunders et al., 2018). As reported previously (McGinty et al., 2013; Morrison et al., 2017), we found that the magnitude of incentive stimuli excitations of NAcC projection neurons was inversely correlated with the behavioral latency. In a bandit task, NAcC dopamine release is also inversely correlated to the latency to engage in action and depended on the previous reward rate (Hamid et al., 2016; Mohebi et al., 2019), suggesting that dopamine could contribute to this encoding of motivational signals in NAcC neurons. The monotonic increase in behavioral latency throughout the session suggests that it also depends on satiation. We recently reported that the metabolic status of the animal modulated the firing of NAcC neurons through the action of orexin on paraventricular thalamic neurons that project to the NAcC. Hence, this circuit could also contribute to the modulation of NAcC with the motivational level (Meffre et al., 2019).

The weaker representation of the instructive stimulus compared with the incentive stimulus in the NAcC may depend on whether stimuli engage the animal in the task. Interestingly, incentive stimuli trigger larger NAcC dopamine release than instructive stimuli (Saddoris et al., 2015). Yet, other input regions to the NAcC could also contribute. For instance, stimulus predictability was found to reduce the evoked excitations of BLA neurons (Herry et al., 2007), suggesting that the expected instructive stimuli induce a lesser activation of BLA neurons. An additional inhibitory influence onto NAcC neurons could also play a role. Task engagement induces prolonged inhibitions of NAcC neurons (Taha and Fields, 2006; Krause et al., 2010; Ambroggi et al., 2011), an effect that we observed here. Such an inhibitory signal triggered by the presentation of the incentive stimulus could dampen excitations driven by excitatory inputs, thus explaining the weakened excitations to instructive stimuli. We previously found evidence for such inhibitory masking signal in the NAc shell, where the infralimbic cortex prevented NAc neurons to respond to non-rewarding stimuli (Ghazizadeh et al., 2012).

Previous studies reported that NAcC neurons encode both the predictive value of instructive stimuli and their associated actions

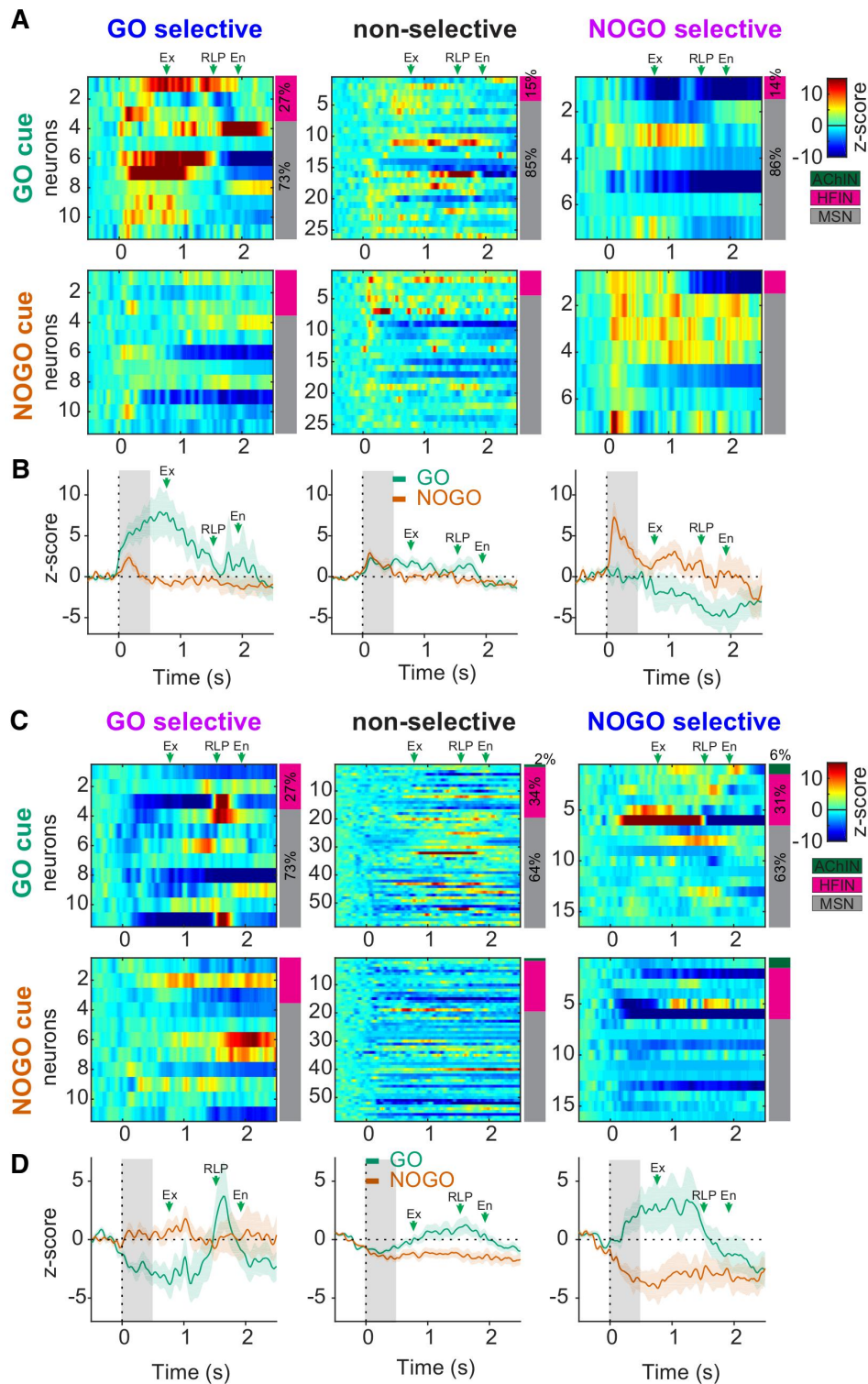


Figure 6. Selectivity of GO and NOGO stimuli-evoked excitations. **A**, Heatmaps showing GO (top row) and NOGO (bottom row) responses for GO selective neurons (left), nonselective neurons (middle), or NOGO selective neurons (right). Neurons are sorted by the neuronal type (shown on the right colored bar as in Fig. 4) and the onset latency of the response. RLP represents the average time of the initiation lever press; En and Ex, average time of the entry and exit into the reward receptacle, respectively. **B**, Average PSTH aligned to the GO (green) and the NOGO (orange) stimulus for GO selective (left), nonselective (middle), and NOGO selective (right) neurons. **C**, Same as **A** for GO and NOGO stimuli-evoked inhibitions. **D**, Same as **B** for GO and NOGO stimuli-evoked inhibitions.

(Setlow et al., 2003; Roitman et al., 2005; Roesch et al., 2009; Goldstein et al., 2012; Bissonette et al., 2013; Strait et al., 2015; Sleezer et al., 2016). Our present data extend these findings by showing that instructive stimulus responses of NAcC neurons encode subsequent action and action restraint.

Given the large number of trials per sessions, rats often disengaged from the task for several consecutive trials. We observed that such trials represented periods in which the rats explored the cage, groomed or rested, indicating that they valued these activities more than engaging in the task. We speculated that an additional mechanism would come into play to prevent promoting signals carried by dopamine and BLA inputs (Nicola et al., 2004b; Ambroggi et al., 2008). We found that both ACh and GABA interneurons display an activity pattern compatible with this hypothesis. AChINs inhibit MSNs (Witten et al., 2010) via nicotinic receptors expressed by NPY-NGF GABA interneurons (English et al., 2012) and modulate dopamine release (Collins et al., 2016). Either or both of these mechanisms could suppress the response of MOTIV+ neurons on trials the animals were not willing to respond. In agreement with this hypothesis, blocking NAcC nicotinic transmission was shown to increase Pavlovian-conditioned approach (Wright et al., 2013) and Pavlovian-instrumental transfer (Collins et al., 2016, 2019).

Almost half of the recorded AChINs displayed the well described tri-phasic response with an excitation followed by an inhibition and a rebound excitation, as found in primate tonically active neurons (Aosaki et al., 1994; Morris et al., 2004; Apicella, 2007, 2017; Doig et al., 2014). Most studies on striatal AChINs focused on the inhibitory or rebound component, showing that they encoded stimulus value. However, experiments were conducted in highly motivated primates and reported that the initial excitation was variable and often absent (Doig et al., 2014). Our data indicate that the absence of behavioral responding to a stimulus is essential to strongly activate AChIN. Yet, the absence of responding is governed by multiple cognitive processes that involve different neuronal circuits. In the DS task, rats learned to extinguish responding to non-rewarding stimuli during training (Ghazizadeh et al., 2012) and no evidence of a MOTIV− profile was found in neurons responding to the non-rewarding stimulus (Nicola et al., 2004b; Ambroggi et al., 2011). Thus, it seems that MOTIV− neurons are recruited when rats decide not to respond to stimuli that are nonetheless associated with rewards.

A remarkable aspect of MOTIV− neurons is the rapidity and the brevity of the responses to stimuli, that nonetheless are strongly correlated with the engagement in the task in the next 10 s. This timing suggests that the decision to engage or not in reward-seeking is predetermined before the appearance of the stimulus and provides support to the hypothesis that this system has attentional properties (Floresco et al., 2006; Smith et al., 2011). Intriguingly, NAcC excitations to stimuli are magnified by the proximity of the rat to the lever (McGinty et al., 2013; Morrison and Nicola, 2014; Morrison et al., 2017). This encoding could reflect the attention of the rats toward the task-relevant stimuli and depend on the level of activation of AChIN neurons. These results call for further studies investigating whether incentive stimulus responses of AChINs are preconditioned by a tonic process signaling the internal state of the animal and its motivation to engage in other behaviors.

References

Amalric M, Koob GF (1987) Depletion of dopamine in the caudate nucleus but not in nucleus accumbens impairs reaction-time performance in rats. *J Neurosci* 7:2129–2134.

- Ambroggi F, Ishikawa A, Fields HL, Nicola SM (2008) Basolateral amygdala neurons facilitate reward-seeking behaviour by exciting nucleus accumbens neurons. *Neuron* 59:648–661.
- Ambroggi F, Ghazizadeh A, Nicola SM, Fields HL (2011) Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition. *J Neurosci* 31:6820–6830.
- Aosaki T, Tsubokawa H, Ishida A, Watanabe K, Graybiel AM, Kimura M (1994) Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci* 14:3969–3984.
- Apicella P (2007) Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci* 30:299–306.
- Apicella P (2017) The role of the intrinsic cholinergic system of the striatum: what have we learned from TAN recordings in behaving animals? *Neuroscience* 360:81–94.
- Atallah HE, McCool AD, Howe MW, Graybiel AM (2014) Neurons in the ventral striatum exhibit cell-type-specific representations of outcome during learning. *Neuron* 82:1145–1156.
- Berke JD (2018) What does dopamine mean? *Nat Neurosci* 21:787–793.
- Berridge KC (2004) Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav* 81:179–209.
- Berridge KC (2012) From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 35:1124–1143.
- Bissonette GB, Burton AC, Gentry RN, Goldstein BL, Hearn TN, Barnett BR, Kashtelyan V, Roesch MR (2013) Separate populations of neurons in ventral striatum encode value and motivation. *PLoS One* 8:e64673.
- Burton AC, Bissonette GB, Lichtenberg NT, Kashtelyan V, Roesch MR (2014) Ventral striatum lesions enhance stimulus and response encoding in dorsal striatum. *Biol Psychiatry* 75:132–139.
- Calaminus C, Hauber W (2007) Intact discrimination reversal learning but slowed responding to reward-predictive cues after dopamine D1 and D2 receptor blockade in the nucleus accumbens of rats. *Psychopharmacology* 191:551–566.
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 26:321–352.
- Castañé A, Theobald DE, Robbins TW (2010) Selective lesions of the dorsomedial striatum impair serial spatial reversal learning in rats. *Behav Brain Res* 210:74–83.
- Chang CY, Esber GR, Marrero-García Y, Yau HJ, Bonci A, Schoenbaum G (2016) Brief optogenetic inhibition of dopamine neurons mimics endogenous negative reward prediction errors. *Nat Neurosci* 19:111–116.
- Clark JJ, Collins AL, Sanford CA, Phillips PE (2013) Dopamine encoding of Pavlovian incentive stimuli diminishes with extended training. *J Neurosci* 33:3526–3532.
- Cole BJ, Robbins TW (1989) Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 33:165–179.
- Collins AL, Aitken TJ, Greenfield VY, Ostlund SB, Wassum KM (2016) Nucleus accumbens acetylcholine receptors modulate dopamine and motivation. *Neuropsychopharmacology* 41:2830–2838.
- Collins AL, Aitken TJ, Huang IW, Shieh C, Greenfield VY, Monbouquette HG, Ostlund SB, Wassum KM (2019) Nucleus accumbens cholinergic interneurons oppose cue-motivated behavior. *Biol Psychiatry* 86:388–396.
- Corbit LH, Balleine BW (2011) The general and outcome-specific forms of Pavlovian-instrumental transfer are differentially mediated by the nucleus accumbens core and shell. *J Neurosci* 31:11786–11794.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2001) The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci* 21:3251–3260.
- Costa VD, Dal Monte O, Lucas DR, Murray EA, Averbeck BB (2016) Amygdala and ventral striatum make distinct contributions to reinforcement learning. *Neuron* 92:505–517.
- Di Ciano P, Cardinal RN, Cowell RA, Little SJ, Everitt BJ (2001) Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of Pavlovian approach behavior. *J Neurosci* 21:9471–9477.
- Doig NM, Magill PJ, Apicella P, Bolam JP, Sharott A (2014) Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholin-

- ergic interneurons to motivationally salient stimuli. *J Neurosci* 34: 3101–3117.
- English DF, Ibanez-Sandoval O, Stark E, Tecuapetla F, Buzsáki G, Deisseroth K, Tepper JM, Koos T (2012) GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nat Neurosci* 15:123–130.
- Floresco SB (2015) The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol* 66:25–52.
- Floresco SB, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Magyar O (2006) Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting. *J Neurosci* 26:2449–2457.
- Fraser KM, Janak PH (2017) Long-lasting contribution of dopamine in the nucleus accumbens core, but not dorsal lateral striatum, to sign-tracking. *Eur J Neurosci* 46:2047–2055.
- Gage GJ, Stoetznier CR, Wiltschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466–479.
- Ghazizadeh A, Ambroggi F, Odean N, Fields HL (2012) Prefrontal cortex mediates extinction of responding by two distinct neural mechanisms in accumbens shell. *J Neurosci* 32:726–737.
- Ghods-Sharifi S, Floresco SB (2010) Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci* 124:179–191.
- Gierler C, Bohn I, Hauber W (2004) Transient inactivation of the rat nucleus accumbens does not impair guidance of instrumental behaviour by stimuli predicting reward magnitude. *Behav Pharmacol* 15:55–63.
- Goldstein BL, Barnett BR, Vasquez G, Tobia SC, Kashteyan V, Burton AC, Bryden DW, Roesch MR (2012) Ventral striatum encodes past and predicted value independent of motor contingencies. *J Neurosci* 32: 2027–2036.
- Hamid AA, Pettibone JR, Mabrouk OS, Hetrick VL, Schmidt R, Vander Weele CM, Kennedy RT, Aragona BJ, Berke JD (2016) Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat Neurosci* 19:117–126.
- Hauber W, Bohn I, Gierler C (2000) NMDA, but not dopamine D₂, receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20: 6282–6288.
- Herry C, Bach DR, Esposito F, Di Salle F, Perrig WJ, Scheffler K, Lüthi A, Seifritz E (2007) Processing of temporal unpredictability in human and animal amygdala. *J Neurosci* 27:5958–5966.
- Humphries MD, Prescott TJ (2010) The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Prog Neurobiol* 90:385–417.
- Keiflin R, Janak PH (2015) Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry. *Neuron* 88:247–263.
- Khamassi M, Humphries MD (2012) Integrating cortico-limbic-basal ganglia architectures for learning model-based and model-free navigation strategies. *Front Behav Neurosci* 6:79.
- Krause M, German PW, Taha SA, Fields HL (2010) A pause in nucleus accumbens neuron firing is required to initiate and maintain feeding. *J Neurosci* 30:4746–4756.
- McGinty VB, Lardeux S, Taha SA, Kim JJ, Nicola SM (2013) Invigoration of reward seeking by cue and proximity encoding in the nucleus accumbens. *Neuron* 78:910–922.
- Meffre J, Sicre M, Diarra M, Marchessaux F, Paleressompoulle D, Ambroggi F (2019) Orexin in the posterior paraventricular thalamus mediates hunger-related signals in the nucleus accumbens core. *Curr Biol* 29: 3298–3306.e4.
- Mohebi A, Pettibone JR, Hamid AA, Wong JM, Vinson LT, Patriarchi T, Tian L, Kennedy RT, Berke JD (2019) Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature* 570:65–70.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H (2004) Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43:133–143.
- Morrison SE, Nicola SM (2014) Neurons in the nucleus accumbens promote selection bias for nearer objects. *J Neurosci* 34:14147–14162.
- Morrison SE, McGinty VB, du Hoffmann J, Nicola SM (2017) Limbic-motor integration by neural excitations and inhibitions in the nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 118:2549–2567.
- Nakamura K, Santos GS, Matsuzaki R, Nakahara H (2012) Differential reward coding in the subdivisions of the primate caudate during an oculomotor task. *J Neurosci* 32:15963–15982.
- Nicola SM, Yun IA, Wakabayashi KT, Fields HL (2004a) Firing of nucleus accumbens neurons during the consummatory phase of a discriminative stimulus task depends on previous reward predictive cues. *J Neurophysiol* 91:1866–1882.
- Nicola SM, Yun IA, Wakabayashi KT, Fields HL (2004b) Cue-evoked firing of nucleus accumbens neurons encodes motivational significance during a discriminative stimulus task. *J Neurophysiol* 91:1840–1865.
- Nicola SM (2007) The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology* 191:521–550.
- Nicola SM (2010) The flexible approach hypothesis: unification of effort and cue-responding hypotheses for the role of nucleus accumbens dopamine in the activation of reward-seeking behavior. *J Neurosci* 30: 16585–16600.
- Nicola SM (2016) Reassessing wanting and liking in the study of mesolimbic influence on food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 311:R811–R840.
- Piantadosi PT, Yeates DC, Floresco SB (2018) Cooperative and dissociable involvement of the nucleus accumbens core and shell in the promotion and inhibition of actions during active and inhibitory avoidance. *Neuropharmacology* 138:57–71.
- Robbins TW, Giardini V, Jones GH, Reading P, Sahakian BJ (1990) Effects of dopamine depletion from the caudate-putamen and nucleus accumbens septi on the acquisition and performance of a conditional discrimination task. *Behav Brain Res* 38:243–261.
- Roesch MR, Singh T, Brown PL, Mullins SE, Schoenbaum G (2009) Ventral striatal neurons encode the value of the chosen action in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *J Neurosci* 29:13365–13376.
- Roitman MF, Wheeler RA, Carelli RM (2005) Nucleus accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output. *Neuron* 45:587–597.
- Rothenghofer KM, Costa VD, Bartolo R, Vicario-Feliciano R, Murray EA, Averbeck BB (2017) Effects of ventral striatum lesions on stimulus-based versus action-based reinforcement learning. *J Neurosci* 37: 6902–6914.
- Saddoris MP, Cacciopaglia F, Wightman RM, Carelli RM (2015) Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell reveal complementary signals for error prediction and incentive motivation. *J Neurosci* 35:11572–11582.
- Saunders BT, Robinson TE (2012) The role of dopamine in the accumbens core in the expression of Pavlovian-conditioned responses. *Eur J Neurosci* 36:2521–2532.
- Saunders BT, Richard JM, Margolis EB, Janak PH (2018) Dopamine neurons create Pavlovian conditioned stimuli with circuit-defined motivational properties. *Nat Neurosci* 21:1072–1083.
- Schultz W (2016) Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm* 123:679–693.
- Setlow B, Schoenbaum G, Gallagher M (2003) Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron* 38:625–636.
- Sharott A, Doig NM, Mallet N, Magill PJ (2012) Relationships between the firing of identified striatal interneurons and spontaneous and driven cortical activities *in vivo*. *J Neurosci* 32:13221–13236.
- Sharpe MJ, Chang CY, Liu MA, Batchelor HM, Mueller LE, Jones JL, Niv Y, Schoenbaum G (2017) Dopamine transients are sufficient and necessary for acquisition of model-based associations. *Nat Neurosci* 20:735–742.
- Singh T, McDannald MA, Takahashi YK, Haney RZ, Cooch NK, Lucantonio F, Schoenbaum G (2011) The role of the nucleus accumbens in knowing when to respond. *Learn Mem* 18:85–87.
- Sleezer BJ, Castagno MD, Hayden BY (2016) Rule encoding in orbitofrontal cortex and striatum guides selection. *J Neurosci* 36:11223–11237.
- Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M (2011) Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J Neurosci* 31:16102–16106.
- Stalnaker TA, Berg B, Aujla N, Schoenbaum G (2016) Cholinergic interneurons use orbitofrontal input to track beliefs about current state. *J Neurosci* 36:6242–6257.
- Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K, Janak PH (2013) A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nat Neurosci* 16:966–973.
- Stopper CM, Khayambashi S, Floresco SB (2013) Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology* 38:715–728.

- Strait CE, Sleszer BJ, Hayden BY (2015) Signatures of value comparison in ventral striatum neurons. *PLoS Biol* 13:e1002173.
- Taha SA, Fields HL (2006) Inhibitions of nucleus accumbens neurons encode a gating signal for reward-directed behavior. *J Neurosci* 26:217–222.
- van der Meer MA, Redish AD (2010) Expectancies in decision making, reinforcement learning, and ventral striatum. *Front Neurosci* 4:6.
- Witten IB, Lin SC, 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.
- Wright KA, du Hoffmann J, Nicola SM (2013) Acetylcholine in the nucleus accumbens modulates conditioned reward-seeking behaviors in rats. In: 2013 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Yin HH, Ostlund SB, Balleine BW (2008) Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: the integrative functions of cortico-basal ganglia networks. *Eur J Neurosci* 28:1437–1448.
- Yoo SBM, Sleszer BJ, Hayden BY (2018) Robust encoding of spatial information in orbitofrontal cortex and striatum. *J Cogn Neurosci* 30:898–913.
- Yun IA, Nicola SM, Fields HL (2004) Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior. *Eur J Neurosci* 20:249–263.

ARTICLE.2

Résumé :

Pour interagir dans un monde aux ressources limitées, les animaux ont appris à utiliser des stimuli extéroceptifs pour guider leurs comportements. Par apprentissage, ces stimuli gagnent la capacité de prédire la disponibilité de ressources et ainsi permettent d'adopter des comportements adaptés. Parallèlement, des signaux liés à l'état interne (comme ceux liés à la faim par exemple) fournissent des informations sur les besoins immédiats en modulant la capacité des stimuli extéroceptifs à induire un comportement de recherche de nourriture. Le noyau accumbens core (NAcC) est essentiel pour coder la valeur des signaux prédictifs de récompenses alimentaires et ainsi contrôler la motivation à s'engager dans l'action pour les obtenir. Cependant, la manière dont les informations intéroceptives, liées aux besoins physiologiques, sont intégrées dans le NAcC reste à clarifier. Situés dans l'hypothalamus latéral et dans la région périfornicale, les neurones orexinergiques sont impliqués dans un large éventail de fonctions, incluant l'éveil et la régulation de l'état métabolique. Les neurones du noyau paraventriculaire du thalamus (PVT) reçoivent d'importantes projections des neurones à orexine qui exercent un fort effet excitateur sur ces neurones. Ainsi, Kelley et collaborateurs ont proposé que le PVT serait un relais intégrateur, transmettant des informations sur la balance énergétique au NAcC par le biais de ses projections glutamatergiques. Ici, nous avons testé si l'encodage dans le NAcC des stimuli prédictifs de récompenses alimentaires est modulé par l'intégration des signaux du PVT postérieur (PVTp) liés à la faim. À l'aide d'une tâche de recherche de récompense guidée par un stimulus incitatif, nous avons montré que la satiété diminue les réponses neuronales au stimulus dans le NAcC et le PVTp. Le blocage des récepteurs orexin-2 dans le PVTp réduit les réponses chez les rats restreints en nourriture. L'activation des neurones du PVTp, soit par infusion locale d'orexine A, soit par optogénétique, contrôle positivement les réponses des neurones du NAcC et rétablit les réponses comportementales chez les rats à satiété. Ces résultats mettent en évidence un circuit qui intègre les signaux prédictifs de récompense perçus dans l'environnement, mais aussi l'état métabolique actuel de l'animal.

Current Biology

Orexin in the Posterior Paraventricular Thalamus Mediates Hunger-Related Signals in the Nucleus Accumbens Core

Graphical Abstract



Authors

Julie Meffre, Mehdi Sicre,
Mohamadou Diarra,
Florian Marchessaux,
Dany Paleressompoulle,
Frederic Ambroggi

Correspondence

frederic.ambroggi@univ-amu.fr

In Brief

The nucleus accumbens is essential in cued reward seeking. However, how physiological needs are integrated remains unclear. Meffre et al. show that orexin in the paraventricular thalamus controls reward seeking by potentiating nucleus accumbens excitations to cues, providing insights on a circuit integrating extero- and interoceptive signals.

Highlights

- Satiety decreases cue-driven reward seeking in rats
- Satiety decreases reward-predictive cue excitations in NAcC and pPVT neurons
- pPVT orexin transmission facilitates behavioral and NAcC neuronal responses
- pPVT neurons' opto-stimulation increases behavioral and NAcC neuronal responses



Meffre et al., 2019, Current Biology 29, 3298–3306
October 7, 2019 © 2019 Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.069>

CellPress

Orexin in the Posterior Paraventricular Thalamus Mediates Hunger-Related Signals in the Nucleus Accumbens Core

Julie Meffre,¹ Mehdi Sicre,¹ Mohamadou Diarra,¹ Florian Marchessaux,¹ Dany Paleressompoulle,² and Frederic Ambroggi^{1,3,*}

¹Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire de Neurosciences Cognitives, UMR 7291, Marseille, France

²Aix-Marseille Université, Fédération de Recherche 3C, Marseille, France

³Lead Contact

*Correspondence: frederic.ambroggi@univ-amu.fr

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.069>

SUMMARY

Animals use exteroceptive stimuli that have acquired, through learning, the ability to predict available resources allowing them to engage in adaptive behaviors. Meanwhile, peripheral signals related to internal state (e.g., hunger) provide information about current needs, modulating the ability of exteroceptive stimuli to drive food-seeking behavior [1, 2]. The nucleus accumbens core (NAcC) is essential for encoding the value of reward-predictive cues and controlling the level of behavioral responding [3–7]. However, the way in which interoceptive information related to physiological needs is integrated in the NAcC remains to be clarified. Located in the lateral and perifornical hypothalamic regions, orexin neurons [8, 9] are implicated in a wide range of functions, including arousal, feeding, and reward seeking [10–16]. Paraventricular thalamus (PVT) neurons receive a strong orexinergic projection [17] and are excited by orexins [18–20]. Hence, Kelley et al. [21] proposed that the PVT serves as an integrative relay, conveying hypothalamic energy-balance information to the NAc through its glutamatergic projection. Here, we test whether NAcC encoding of reward-predictive cues is modulated by the integration of posterior PVT (pPVT) orexin-mediated hunger-related signals. Using a cue-driven reward-seeking task, we show that satiety decreases cue responses in NAcC and pPVT neurons. Blockade of pPVT orexin-2 receptors reduces responding in hungry rats. Activation of pPVT neurons, either with local infusion of orexin-A or via optogenetics, positively controls NAcC cue responses and restores behavioral responding in sated rats, highlighting a circuit that integrates reward-predictive cues perceived in the environment with the current metabolic state of the animal.

RESULTS AND DISCUSSION

All rats in this study were trained on the cue-driven reward-seeking task (Figures 1A and 1B). The cues were presented for up to 10 s. Pressing the lever resulted in lever retraction and the immediate delivery of a 10% sucrose solution in a reward receptacle. The percentage of responses and the latency to lever press after cue presentations expressed the vigor of the behavioral response the animals were willing to exert to obtain the food reward. We performed electrophysiological recordings of NAcC and pPVT neurons in behaving rats, combined with pharmacological and optogenetic manipulations of the pPVT (Figure 1D).

The Cue-Driven Reward-Seeking Task Is Sensitive to Hunger State

We first considered the effect of satiety on performance by comparing the behavior of the same animals during hunger or satiety in the cue-driven reward-seeking task. After being run 1 h in the hungry state, rats were allowed to consume unlimited quantities of lab chow to satiety and were immediately re-run on the task for 1 h (Figure 1C). Satiety induced a significant decrease in lever pressing in response to the cue (Figure 1E, left), while latency increased (Figure 1E, right), demonstrating that responding in this task is sensitive to the metabolic state of the animal. Moreover, using a devaluation procedure, we found that responding in this task was goal directed (Figure 1F).

Satiety Decreases Reward-Predictive Cue Excitation in NAcC and pPVT Neurons

NAcC neurons are excited by reward-predictive cues, and such excitations are required for behavioral responding to these cues [4, 7, 22–24]. Some brain regions conveying such exteroceptive information to the NAcC have been identified [7, 23–26]. However, much less is known about the source of interoceptive signals, and whether these stimuli are integrated in the NAcC remains to be determined.

Caref and Nicola [27] recently reported that cue-evoked excitations of NAcC neurons were significantly greater in a group of hungry than in a group of free-fed rats. However, this study did not determine whether this modulation occurred in the same neurons in rats exposed to an acute change in their metabolic state. Thus, we assessed NAcC cue responses on the same



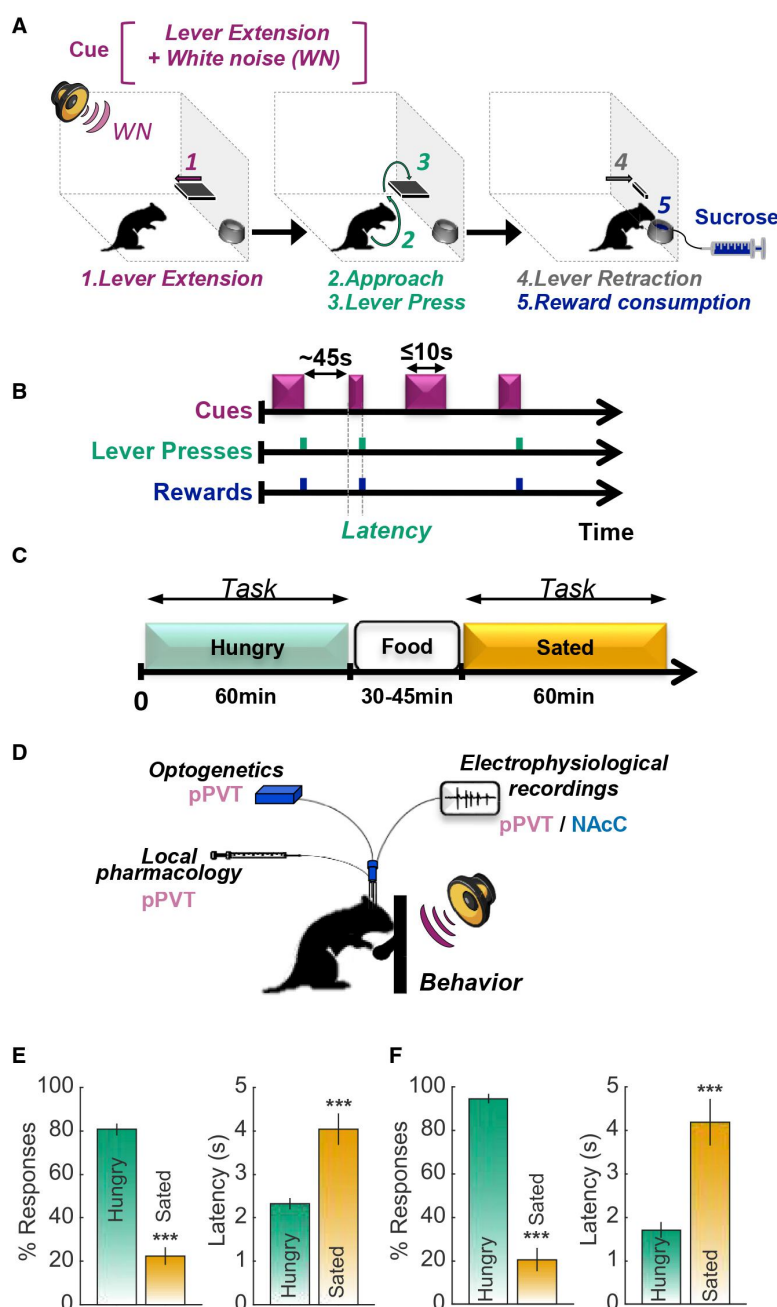


Figure 1. The Cue-Driven Reward-Seeking Task Is Sensitive to Hunger State

(A) Task diagram.
(B) Temporal structure of the task.
(C) Temporal organization of the satiety experiment.
(D) Summary of the methods used in this study.
(E) Behavioral performance (n = 13 rats, 32 sessions). Left: average percentage of lever presses to the cues (paired t test, $t(20) = 12.905$, $p = 3.73 \times 10^{-11}$). Right: average response latency ($t(20) = -4.88$, $p = 8.86 \times 10^{-5}$). *** $p < 0.001$. Data are mean $\pm$ SEM.
(F) Behavioral performance in the devaluation test (n = 10 rats, 10 sessions). Left: average percentage of responses (paired t test, $t(9) = 14.495$, $p = 1.518 \times 10^{-7}$). Right: average response latencies ($t(6) = -6.1514$, $p = 8.460 \times 10^{-4}$). *** $p < 0.001$. Data are mean $\pm$ SEM.

PVT neurons are activated by appetitive and aversive cues [28–30]. We next tested whether satiety decreased reward-predictive cue excitations in pPVT neurons (Figure S1A, bottom). Most pPVT neurons were excited by cues in both states (Figure 2D). Neurons excited in the hungry state (26/56) displayed a strong reduction of their phasic response in the sated state (Figures 2E and 2F) but not of their basal firing rate (Figure 2G, right).

Importantly, half of pPVT neurons were excited by cues with latencies significantly shorter than those observed in NAcC neurons (Figure 2H). Furthermore, pPVT neurons excited at short latencies displayed a stronger excitation than did those excited at long latencies (Figure S1B). Behavioral latency correlates with the magnitude of cue excitations in the NAcC [31, 32]. We found a similar negative correlation for NAcC and pPVT neurons in the hungry but not the sated state (Figure S1C).

In NAcC, but not pPVT, cue-evoked inhibitory responses detected in the hungry state (14/123 and 8/56 respectively, Figures 2I–2N) were modulated by satiety. The basal firing rate was reduced in the NAcC but not in the pPVT (Figure 2O). No difference in the distribution of onset latencies between the two regions was found (Figure 2P). The modulation of NAcC inhibition contrasts with data obtained in chronically sated and hungry rats [27]. Moreover, satiety affected lever-press- and consumption-related inhibitions in NAcC but not pPVT neurons (Figures S1D–S1G). Together, these data suggest that pPVT inputs to the NAcC primarily drive cue-evoked excitation of NAcC neurons.

rats and on the same neurons (Figure S1A, top) during both hunger and satiety. NAcC neurons were excited by cues in both states (Figure 2A). Critically, neurons excited in the hungry state (86/123) displayed, in the sated state, a strong reduction of their phasic response (Figures 2B and 2C) associated with a small but significant reduction of their tonic basal firing rate (Figure 2G, left).

The modulation of NAcC inhibition contrasts with data obtained in chronically sated and hungry rats [27]. Moreover, satiety affected lever-press- and consumption-related inhibitions in NAcC but not pPVT neurons (Figures S1D–S1G). Together, these data suggest that pPVT inputs to the NAcC primarily drive cue-evoked excitation of NAcC neurons.

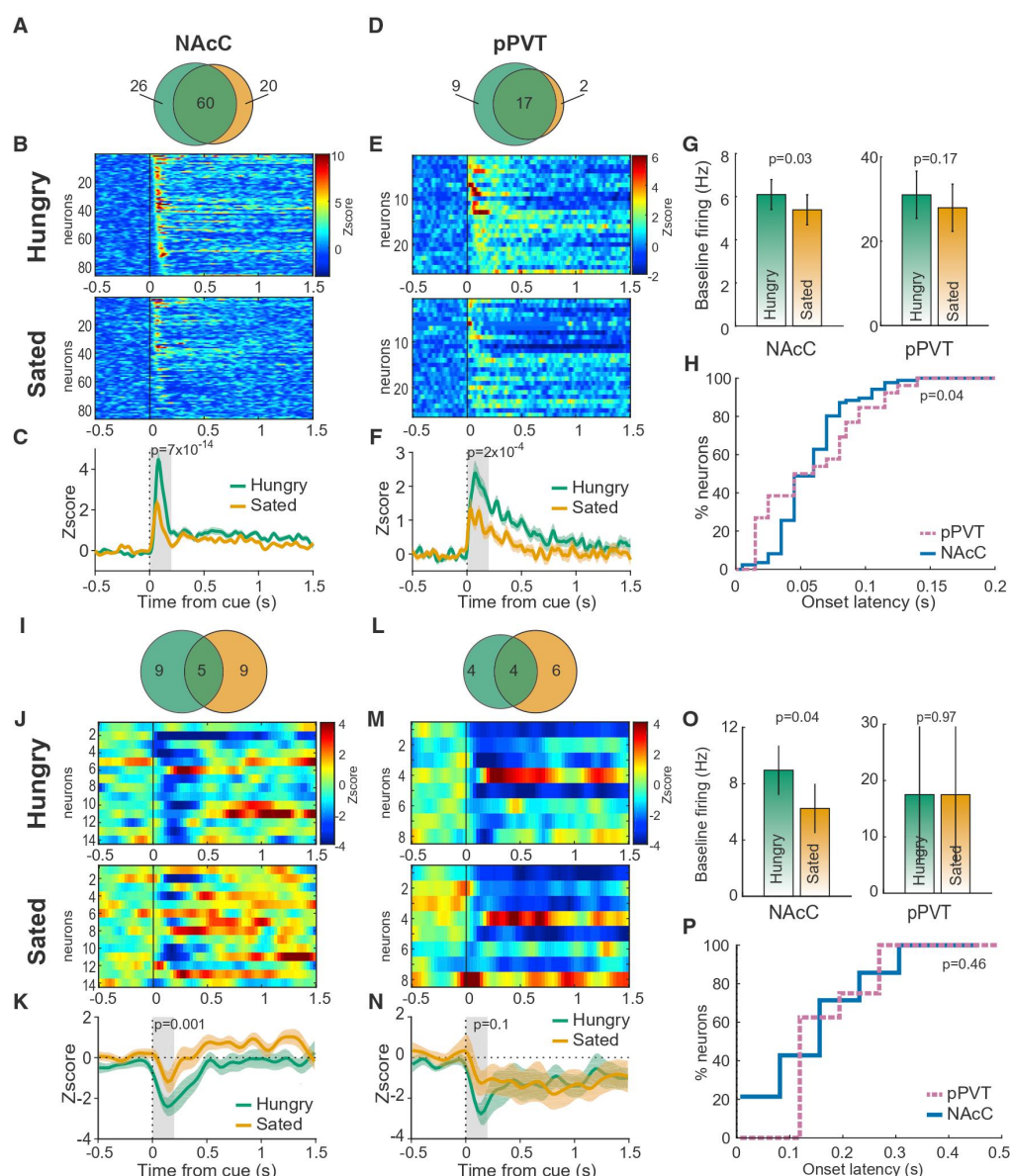


Figure 2. Satiety Decreases Reward-Predictive Cue Excitations in NAcC and pPVT Neurons

(A) Venn diagram representing the number of NAcC neurons excited by the cue in the different states ($n = 4$ rats, 13 sessions).

(B) Heatmaps showing excitatory cue responses of NAcC neurons in the hungry condition (top) and their corresponding cue responses in the sated condition (bottom). Each row represents an individual neuron's cue response averaged across all trials. Neurons are sorted by their response onset latency.

(C) Average PSTH for NAcC neurons shown in (A) (paired t test, $t(85) = 8.943$, $p = 7.05 \times 10^{-14}$). Lines represent the mean response; shaded regions represent $\pm$ SEM; the gray shaded region represents the analysis window used.

(D) Same as (A) for pPVT neurons (19 sessions in 8 rats).

(E) Same as (B) for pPVT neurons.

(F) Average PSTH for pPVT neurons shown in (E) (paired t test, $t(25) = 4.3399$, $p = 2.06 \times 10^{-4}$).

(G) Baseline firing of cue-excited neurons in the hungry condition (paired t tests, NAcC, $t(85) = 2.2310$, $p = 0.0283$, pPVT, $t(25) = 1.40$, $p = 0.1737$). Data are mean $\pm$ SEM.

(H) Cumulative distribution of cue-related excitation onset latencies of NAcC and pPVT neurons (KS = 0.303, $p = 0.04$).

(I) Same as (A) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(J) Same as (B) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(K) Average PSTH for NAcC neurons shown in (J) (paired t test, $t(13) = -4.030$, $p = 0.0014$).

(legend continued on next page)

pPVT Orexin Transmission Facilitates Behavioral Responding and NAcC Neuronal Responses to Reward-Predictive Cues

Orexin neurons are sensitive to peripheral metabolic signals [33–35], and central infusion of orexin increases food intake [36, 37]. In the pPVT, both orexin type 1 and 2 receptors (OX1R and OX2R) [9] are expressed, albeit with a higher level of the latter [38]. We tested whether cue-driven reward seeking depended on orexin transmission in the pPVT. Hungry rats received an intra-pPVT microinjection of either the specific OX1R antagonist SB334867 or vehicle just before they were run on the task for 1 h. SB334867 had no effect on behavioral performance (Figures S2A and S2F). In contrast, the specific OX2R antagonist TCS-OX2-29 decreased the percentage of lever pressing and non-significantly increased response latency (Figures S2B and S2F). Arousal and sleep-state transitions highly depend on orexin transmission [11, 39]. However, the number of spontaneous reward receptacle entries was not affected by intra-pPVT TCS-OX2-29, indicating that the effect in the task was not due to a reduced overall activity (Figure S2C) as found in a previous study [40]. OX1R have largely been implicated in cue-driven reward seeking, in particular in the ventral tegmental area (VTA) [41–43]. Our results corroborate a growing number of studies implicating OX2R in reward seeking in other brain areas [44, 45], including the PVT [46].

Satiety decreases orexin levels [9], and orexin infusion in the pPVT (and not the anterior PVT) increases food intake [10, 40]. *In vitro*, orexin excites PVT neurons [18–20]. Hence, we sought to determine whether intra-pPVT orexin-A could restore behavioral and NAcC neuronal responding in sated rats (Figure 3A). We found that after satiety, intra-pPVT orexin-A injection increased behavioral performance compared to vehicle injections (Figures 3B and 3C), demonstrating that orexin transmission in the pPVT is sufficient to exert control over behavior by increasing the motivation to engage in reward seeking.

In this experiment, we also recorded activity of the same NAcC neurons during both hunger and satiety. In vehicle sessions, the excitations to the reward-predictive cue of NAcC neurons while rats were hungry ($n = 49/119$ neurons) were strongly and significantly reduced by satiety (Figures 3D and 3E). In orexin-A sessions, cue excitations ($n = 47/128$ neurons) were also reduced from the hungry sessions, but to a lower extent (Figures 3F and 3G). Indeed, in vehicle sessions, satiety decreased the magnitude of the excitation to 38% compared to excitation in the hungry condition, while in orexin-A sessions, satiety decreased excitations to only 69%. (Figure 3H). The onset latency of excitation was not affected by orexin-A (63 ± 5 and 65 ± 6 ms for hungry and sated + orexin-A, respectively, $KS = 0.15$, $p = 0.68$). We found a stronger negative correlation in the hungry than in the sated state in vehicle- but not in orexin-A-sessions (Figure S3B), indicating that intra-PVT orexin-A infusions restored the negative

relationship between cue-evoked excitations and the latency to lever press.

Cue-evoked inhibitions in saline and orexin-A sessions ($n = 14/119$ and $n = 17/128$ neurons, respectively) were reduced by satiety to a similar degree (Figures 3I–3M). The onset latency of inhibition was not affected by orexin-A (112 ± 10 and 98 ± 11 ms for hungry and sated + orexin-A, respectively, $KS = 0.19$, $p = 0.94$). Satiety-induced decreases of lever-press- and consumption-related inhibitions were also restored by intra-PVT orexin-A infusions (Figures S3C–S3J).

Together, these results indicate that orexin transmission in the pPVT modulates the level of cue-evoked responses of NAcC neurons, setting the level of motivation to respond to reward-predictive cues.

To rule out a non-specific increase in responding due to orexin-A (e.g., impulsivity), we ran rats in the task in extinction in order to decrease the level of responding without changing the metabolic state of the animal. In this experiment, the reduction in responding was not reversed by an intra-pPVT orexin-A injection (Figures S2D–S2F), suggesting that pPVT orexin transmission did not stimulate behavioral responding in a situation that does not lead to satisfaction of hunger-related needs.

Optogenetic Stimulation of pPVT Neurons Increases Behavioral Responding and NAcC Neuronal Responses to Reward-Predictive Cues in Sated Rats

We then sought to determine whether a direct stimulation of pPVT neurons could also prevent the effect of satiety on behavioral and NAcC neuronal responding. In the pPVT, we injected AAV5-CaMK2 α -ChR2-eYFP viruses and placed the optic fiber and electrode arrays in the NAcC (Figures 4A and S4A) before training the rats on the task. We then optically stimulated the pPVT during reward-predictive cue presentations with stimulation parameters (20 ms delay after the cue, 20 Hz for 500 ms) that mimicked the natural responses of pPVT neurons to reward-predictive cues (Figures 2E and 2F). As observed with orexin-A infusions, optogenetic stimulations dampened the reduction of behavioral responding induced by satiety (Figures 4B and 4C).

We recorded activity of the same NAcC neurons during both hunger and satiety, with or without pPVT optical stimulation. In both non-stimulated and stimulated sessions, NAcC neurons that were excited by the reward-predictive cue during hunger ($n = 71/115$ and $n = 76/139$ neurons for non-stimulated and stimulated sessions, respectively) showed reduced responses after satiety (Figures 4D–4G). However, satiety decreased the magnitude of the excitation more strongly in non-stimulated than in stimulated sessions (Figure 4H). We also found a trend toward a stronger negative correlation in the hungry than in the sated state in stimulated, but not in non-stimulated, sessions (Figure S4B).

(L) Same as (A) for inhibitory cue responses of pPVT neurons.

(M) Same as (J) for inhibitory cue responses of pPVT neurons.

(N) Average PSTH for pPVT neurons shown in (M) (paired t test, $t(7) = -1.8954$, $p = 0.099$).

(O) Same as (G) for cue-inhibited neurons (paired t tests, NAcC, $t(13) = 2.3290$, $p = 0.037$, pPVT, $t(7) = -0.0289$, $p = 0.97$).

(P) Same than (H) for cue inhibitions (KS-test, $KS = 0.46$, $p = 0.46$).

See also Figure S1.

For the limited number of cue-evoked inhibitions ($n = 9/115$ and $n = 19/138$ neurons for non-stimulated and stimulated sessions, respectively), satiety had no significant effect (Figures 4I–4M). The onset latency of cue-evoked responses was not affected by stimulation (excitations, 66 ± 3 and 58 ± 3 ms for hungry and sated + stimulation, respectively, $KS = 0.14$, $p = 0.46$; inhibitions, 83 ± 6 and 78 ± 8 ms for hungry and sated + stimulation, respectively, $KS = 0.20$, $p = 0.84$). We did not find any NAcC neurons responding to individual stimulation pulses, suggesting that pPVT inputs modulate the reactivity of NAcC neurons to other inputs known to drive NAcC cue responses [7, 22, 23], rather than driving firing itself. Stimulation during the reward-predictive cue presentations did not affect lever-press- or consumption-related responses (data not shown). We found no effect of stimulation in control rats injected with AAV5-CaMK2 α -eYFP viruses (Figures S4B–S4G).

Conclusion

Through their ability to sense peripheral signals, orexin neurons play a pivotal role in maintaining homeostasis [15, 33]. Both natural and drug reward seeking have been shown to strongly depend on the action of orexin in various nodes of the reward system [43, 47]. In the VTA, orexin-mediated excitation of NAc-projecting dopamine neurons [48] has been shown to be necessary for cue-induced cocaine reinforcement [41]. Our work demonstrates the facilitating role of orexin on another projection to the NAcC, the pPVT, allowing the integration of hunger signals by the NAcC.

These activating effects of pPVT stimulation on behavior and cue reactivity of NAcC neurons contrast with recent studies showing that anterior PVT activation reduces cued reward seeking [49] or food intake [50]. Although our understanding of the conditions that implicate anterior or posterior PVT is complex and still under investigation [30, 40, 51–55], there is a growing number of evidence indicating opposite effects of these two PVT subterritories on reward seeking [29, 49, 50, 56].

Our results provide evidence that responses to exteroceptive stimuli are already modulated by interoceptive signals at the level of the pPVT. This suggests that transfer of this information to the NAcC allows the ultimate control of the level of reward seeking according to hunger state. That pPVT neurons are sensitive to both glucose [56] and orexin but also anorexigenic factors [57] emphasizes their importance in the central integration of the metabolic status of the body and opens new perspectives for further research exploring physiological and pathological conditions.

STAR★METHODS

Detailed methods are provided in the online version of this paper and include the following:

- KEY RESOURCES TABLE
- LEAD CONTACT AND MATERIALS AVAILABILITY
- EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS
 - Animals
- METHOD DETAILS
 - Behavioral task
 - Behavioral procedures
 - Surgery

- Drugs
- Viral constructs
- Microinjections in behaving rats
- Electrophysiological data collection
- Optogenetics
- Histology
- Immunohistochemistry
- QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS
 - Spike sorting
 - Neuronal response detections and normalization
- QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS
- DATA AND CODE AVAILABILITY

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Supplemental Information can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.069>.

ACKNOWLEDGMENTS

This project has received funding from the ATIP/Avenir program; the Wheeler Center for Neurobiology of Addiction; the Brain & Behavior Research Foundation; the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement no. 767092 to F.A.; and the French Ministry of Education and Research to M.S. The authors thank Thierry Hasbroucq, Boris Burle, Didier Loubet, Bruno Poucet, Lionel Dahan, Laure Verret, and Jennifer Coull. F.A. and J.M. wish to express their profound gratitude to Howard L. Fields for his incommensurable support and mentoring.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J.M. supervised and conducted all the experiments and performed data analysis. M.S., M.D., and F.M. conducted experiments. M.S. performed data analysis. D.P. fabricated custom-built set-ups. F.A. designed the study, supervised the experiments, analyzed the data, and obtained funding. J.M. wrote the manuscript. F.A. reviewed and edited the manuscript.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare no competing interests.

Received: November 28, 2018

Revised: June 23, 2019

Accepted: July 23, 2019

Published: September 19, 2019

REFERENCES

1. Dickinson, A., and Balleine, B.W. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Anim. Learn. Behav.* 22, 1–18.
2. Holland, P.C., and Petrovich, G.D. (2005). A neural systems analysis of the potentiation of feeding by conditioned stimuli. *Physiol. Behav.* 86, 747–761.
3. Roesch, M.R., Singh, T., Brown, P.L., Mullins, S.E., and Schoenbaum, G. (2009). Ventral striatal neurons encode the value of the chosen action in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *J. Neurosci.* 29, 13365–13376.
4. Ambroggi, F., Ghazizadeh, A., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2011). Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition. *J. Neurosci.* 31, 6820–6830.
5. Nicola, S.M. (2016). Reassessing wanting and liking in the study of mesolimbic influence on food intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 311, R811–R840.
6. Floresco, S.B. (2015). The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu. Rev. Psychol.* 66, 25–52.

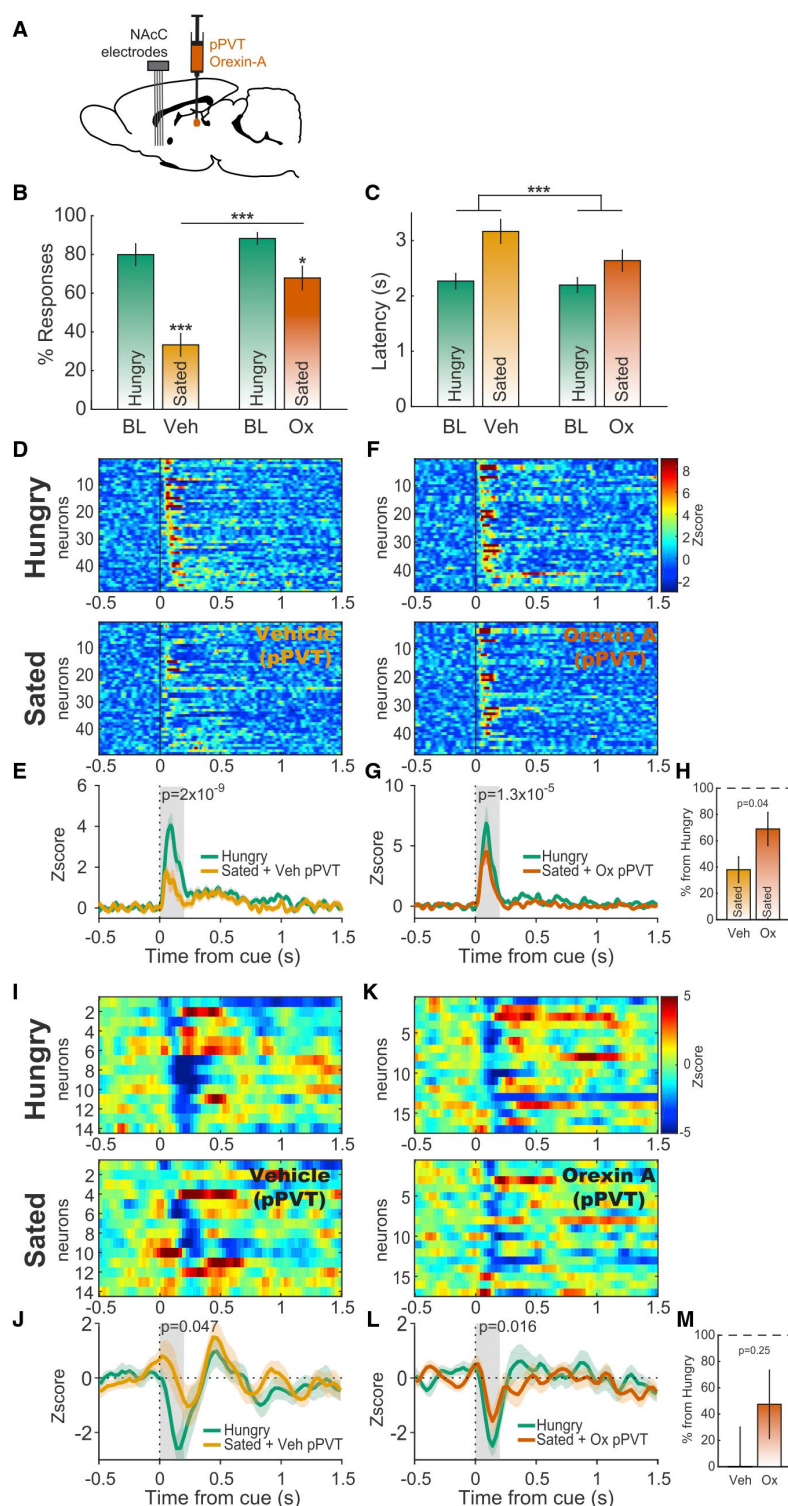


Figure 3. Orexin-A in pPVT Increases Behavioral Responding and NAcC Neuronal Responses to Reward-Predictive Cues in Sated Rats

(A) Schematic of the *in vivo* recording and local pharmacology configuration.

(B) Effect of intra-pPVT injection of orexin-A before sated sessions on performance. Rats ($n = 5$) were run for 1 h while hungry then fed to satiety. After receiving an intra-pPVT injection of either vehicle or orexin-A ($n = 7$ and 10 sessions, respectively), rats were re-run for 1 h in the sated state. Average percentage of responses (RM-ANOVA, period effect, $F(1,15) = 40.10$, $p < 0.0001$; drug effect, $F(1,15) = 16.77$, $p = 0.001$; interaction, $F(1,15) = 6.14$, $p = 0.0255$). BL, baseline; Veh, vehicle; Ox, orexin-A. Data are mean $\pm$ SEM.

(C) Average response latency (RM-ANOVA, period effect, $F(1,15) = 18.65$, $p = 0.0006$; drug effect, $F(1,15) = 2.4$, $p = 0.142$; interaction, $F(1,15) = 2.16$, $p = 0.16$). * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Data are mean $\pm$ SEM.

(D) Heatmaps showing excitatory cue responses of NAcC neurons in the hungry condition (top) and their corresponding responses in the sated condition with vehicle intra-pPVT injections (bottom).

(E) Average PSTH for NAcC neurons shown in (D) (paired t test, $t(48) = 7.3622$; $p = 2.05 \times 10^{-9}$).

(F) Same as (D) for orexin-A intra-pPVT injections.

(G) Average PSTH for the NAcC neurons shown in (F) (paired t test, $t(46) = 4.8934$; $p = 1.26 \times 10^{-5}$).

(H) Average excitation in the sated sessions normalized to the response in the hungry condition (unpaired t test, $t(94) = -2.044$, $p = 0.04$). Data are mean $\pm$ SEM.

(I) Same as (D) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(J) Same as (E) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (paired t test, $t(13) = -2.199$, $p = 0.047$).

(K) Same as (F) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(L) Same as (G) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (paired t test, $t(16) = -2.7060$, $p = 0.016$).

(M) Same as (H) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (paired t test, $t(29) = -1.178$, $p = 0.25$).

See also Figures S2 and S3.

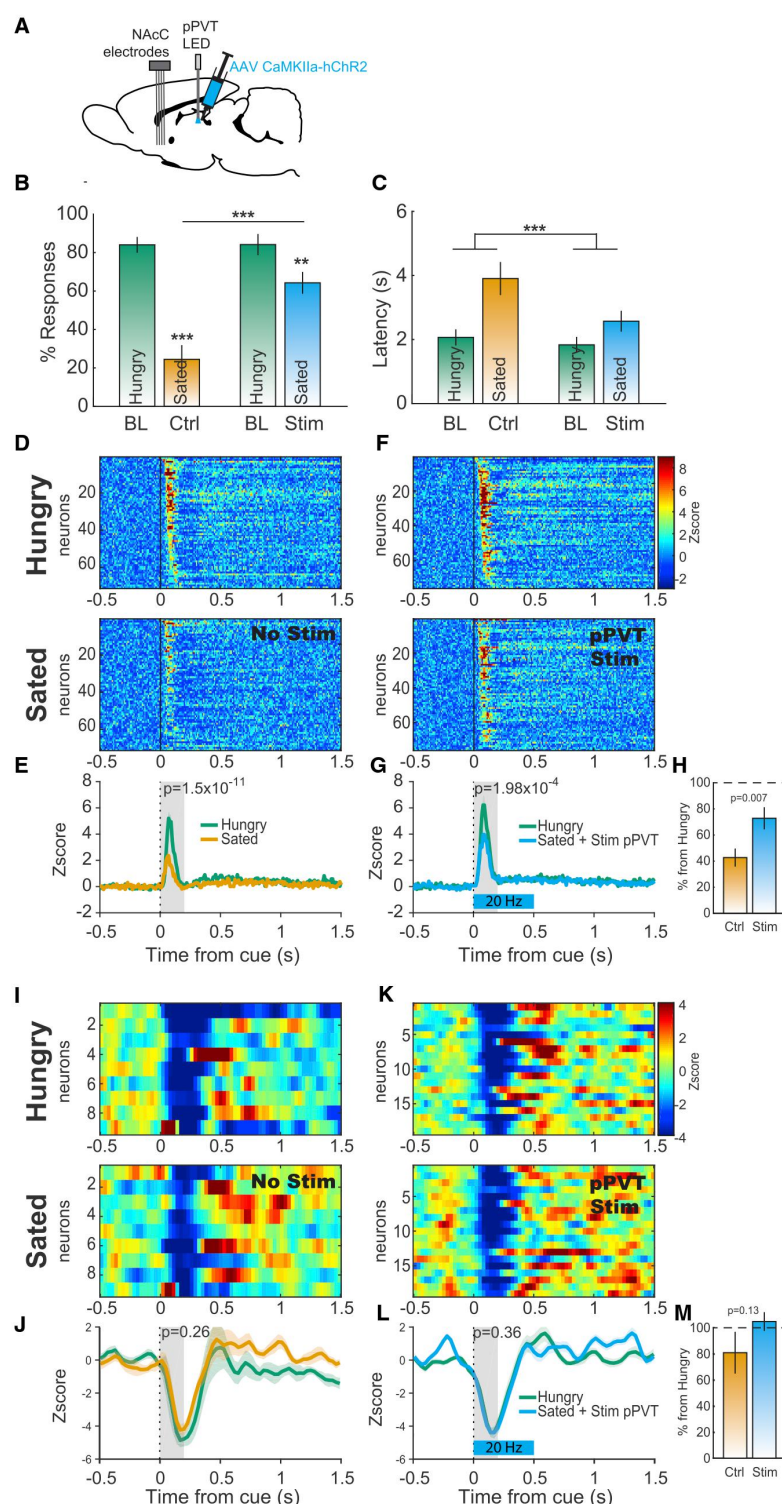


Figure 4. Optogenetic Stimulation of pPVT Neurons Increases Behavioral Responding and NAcC Neuronal Responses to Reward-Predictive Cues in Sated Rats

(A) Schematic of the *in vivo* recording and optogenetics configuration.

(B) Effect of pPVT optical stimulation (10 mW, 10 ms pulses at 20 Hz starting 20 ms after cue onset) during stated sessions on performance. Rats ($n = 4$) were run for 1 h while hungry then fed to satiety. Rats were then re-run for a second session with or without optogenetic stimulation (7 sessions each). Average percentage of responses (RM-ANOVA, period effect, $F(1,12) = 110.55$, $p < 0.0001$; stimulation effect, $F(1,12) = 7.54$, $p = 0.017$; interaction, $F(1,12) = 27.54$, $p = 0.0002$). BL, baseline; Ctrl, control; Stim, optical stimulation. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Data are mean $\pm$ SEM.

(C) Same as (B) for average cue response latencies. (RM-ANOVA, period effect, $F(1,12) = 18.58$, $p < 0.001$; stimulation effect, $F(1,12) = 3.79$, $p = 0.075$; interaction, $F(1,12) = 3.39$, $p = 0.09$). Data are mean $\pm$ SEM.

(D) Heatmaps showing excitatory cue responses of NAcC neurons in the hungry condition (top) and their corresponding cue responses in the sated condition in non-stimulated sessions (bottom).

(E) Average PSTH for the NAcC neurons shown in (D) (paired t test, $t(70) = 8.047$, $p = 1.5 \times 10^{-11}$).

(F) Same as (D) with stimulations during stated sessions.

(G) Average PSTH for the NAcC neurons shown in (F) (paired t test, $t(75) = 3.9137$; $p = 1.98 \times 10^{-4}$).

(H) Average excitation in the sated sessions normalized to the response in the hungry condition (unpaired t test, $t(145) = -2.727$, $p = 0.007$). Data are mean $\pm$ SEM.

(I) Same as (D) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(J) Same as (E) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (paired t test, $t(8) = -1.2106$, $p = 0.26$).

(K) Same as (F) for inhibitory cue responses of NAcC neurons.

(L) Same as (G) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (paired t test, $t(18) = 0.941$, $p = 0.359$).

(M) Same as (H) for inhibitory cue responses of NAcC neurons (unpaired t test, $t(26) = -1.582$, $p = 0.13$).

See also Figure S4.

7. Ambroggi, F., Ishikawa, A., Fields, H.L., and Nicola, S.M. (2008). Basolateral amygdala neurons facilitate reward-seeking behavior by exciting nucleus accumbens neurons. *Neuron* 59, 648–661.
8. Peyron, C., Tighe, D.K., van den Pol, A.N., de Lecea, L., Heller, H.C., Sutcliffe, J.G., and Kilduff, T.S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 18, 9996–10015.
9. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573–585.
10. Choi, D.L., Davis, J.F., Magriss, I.J., Fitzgerald, M.E., Lipton, J.W., and Benoit, S.C. (2012). Orexin signaling in the paraventricular thalamic nucleus modulates mesolimbic dopamine and hedonic feeding in the rat. *Neuroscience* 210, 243–248.
11. Adamantidis, A., and de Lecea, L. (2009). The hypocretins as sensors for metabolism and arousal. *J. Physiol.* 587, 33–40.
12. Mahler, S.V., Moorman, D.E., Smith, R.J., James, M.H., and Aston-Jones, G. (2014). Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nat. Neurosci.* 17, 1298–1303.
13. Gao, X.B., and Horvath, T.L. (2016). Feeding behavior: hypocretin/orexin neurons act between food seeking and eating. *Curr. Biol.* 26, R845–R847.
14. Castro, D.C., Cole, S.L., and Berridge, K.C. (2015). Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 90.
15. Sakurai, T. (2014). The role of orexin in motivated behaviours. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 719–731.
16. Baimel, C., Bartlett, S.E., Chiou, L.C., Lawrence, A.J., Muschamp, J.W., Patkar, O., Tung, L.W., and Borgland, S.L. (2015). Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *Br. J. Pharmacol.* 172, 334–348.
17. Kirov, G.J., Parsons, M.P., and Li, S. (2005). Orexin (hypocretin) innervation of the paraventricular nucleus of the thalamus. *Brain Res.* 1059, 179–188.
18. Ishibashi, M., Takano, S., Yanagida, H., Takatsuna, M., Nakajima, K., Oomura, Y., Wayner, M.J., and Sasaki, K. (2005). Effects of orexins/hypocretins on neuronal activity in the paraventricular nucleus of the thalamus in rats in vitro. *Peptides* 26, 471–481.
19. Huang, H., Ghosh, P., and van den Pol, A.N. (2006). Prefrontal cortex-projecting glutamatergic thalamic paraventricular nucleus-excited by hypocretin: a feedforward circuit that may enhance cognitive arousal. *J. Neurophysiol.* 95, 1656–1668.
20. Kolaj, M., Doroshenko, P., Yan Cao, X., Coderre, E., and Renaud, L.P. (2007). Orexin-induced modulation of state-dependent intrinsic properties in thalamic paraventricular nucleus neurons attenuates action potential patterning and frequency. *Neuroscience* 147, 1066–1075.
21. Kelley, A.E., Baldo, B.A., and Pratt, W.E. (2005). A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J. Comp. Neurol.* 493, 72–85.
22. Yun, I.A., Wakabayashi, K.T., Fields, H.L., and Nicola, S.M. (2004). The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues. *J. Neurosci.* 24, 2923–2933.
23. Ishikawa, A., Ambroggi, F., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2008). Dorsomedial prefrontal cortex contribution to behavioral and nucleus accumbens neuronal responses to incentive cues. *J. Neurosci.* 28, 5088–5098.
24. du Hoffmann, J., and Nicola, S.M. (2014). Dopamine invigorates reward seeking by promoting cue-evoked excitation in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 34, 14349–14364.
25. Jones, J.L., Day, J.J., Wheeler, R.A., and Carelli, R.M. (2010). The basolateral amygdala differentially regulates conditioned neural responses within the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 169, 1186–1198.
26. Nicola, S.M., Yun, I.A., Wakabayashi, K.T., and Fields, H.L. (2004). Cue-evoked firing of nucleus accumbens neurons encodes motivational significance during a discriminative stimulus task. *J. Neurophysiol.* 91, 1840–1865.
27. Caref, K., and Nicola, S.M. (2018). Endogenous opioids in the nucleus accumbens promote approach to high-fat food in the absence of caloric need. *eLife* 7, 1–25.
28. Li, Y., Lindemann, C., Goddard, M.J., and Hyland, B.I. (2016). Complex multiplexing of reward-cue- and licking-movement-related activity in single midline thalamus neurons. *J. Neurosci.* 36, 3567–3578.
29. Zhu, Y., Nachtrab, G., Keyes, P.C., Allen, W.E., Luo, L., and Chen, X. (2018). Dynamic salience processing in paraventricular thalamus gates associative learning. *Science* 362, 423–429.
30. Do-Monte, F.H., Quiñones-Laracune, K., and Quirk, G.J. (2015). A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature* 519, 460–463.
31. McGinty, V.B., Lardeux, S., Taha, S.A., Kim, J.J., and Nicola, S.M. (2013). Invigoration of reward seeking by cue and proximity encoding in the nucleus accumbens. *Neuron* 78, 910–922.
32. Morrison, S.E., McGinty, V.B., du Hoffmann, J., and Nicola, S.M. (2017). Limbic-motor integration by neural excitations and inhibitions in the nucleus accumbens. *J. Neurophysiol.* 118, 2549–2567.
33. Burdakov, D. (2019). Reactive and predictive homeostasis: roles of orexin/hypocretin neurons. *Neuropharmacology*. 0–1. Published online October 19, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.024>.
34. Yamanaka, A., Beuckmann, C.T., Willie, J.T., Hara, J., Tsujino, N., Mieda, M., Tominaga, M., Yagami, K., Sugiyama, F., Goto, K., et al. (2003). Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 38, 701–713.
35. Karnani, M.M., Apergis-Schoute, J., Adamantidis, A., Jensen, L.T., de Lecea, L., Fugger, L., and Burdakov, D. (2011). Activation of central orexin/hypocretin neurons by dietary amino acids. *Neuron* 72, 616–629.
36. Thorpe, A.J., Cleary, J.P., Levine, A.S., and Kotz, C.M. (2005). Centrally administered orexin A increases motivation for sweet pellets in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 182, 75–83.
37. Choi, D.L., Davis, J.F., Fitzgerald, M.E., and Benoit, S.C. (2010). The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats. *Neuroscience* 167, 11–20.
38. Marcus, J.N., Aschkenasi, C.J., Lee, C.E., Chemelli, R.M., Saper, C.B., Yanagisawa, M., and Elmquist, J.K. (2001). Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 435, 6–25.
39. Adamantidis, A.R., Zhang, F., Aravanis, A.M., Deisseroth, K., and de Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* 450, 420–424.
40. Barson, J.R., Ho, H.T., and Lebowitz, S.F. (2015). Anterior thalamic paraventricular nucleus is involved in intermittent access ethanol drinking: role of orexin receptor 2. *Addict. Biol.* 20, 469–481.
41. James, M.H., Charnley, J.L., Levi, E.M., Jones, E., Yeoh, J.W., Smith, D.W., and Dayas, C.V. (2011). Orexin-1 receptor signalling within the ventral tegmental area, but not the paraventricular thalamus, is critical to regulating cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 684–690.
42. Mahler, S.V., Smith, R.J., and Aston-Jones, G. (2013). Interactions between VTA orexin and glutamate in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 226, 687–698.
43. Thompson, J.L., and Borgland, S.L. (2011). A role for hypocretin/orexin in motivation. *Behav. Brain Res.* 217, 446–453.
44. James, M.H., Mahler, S.V., Moorman, D.E., and Aston-Jones, G. (2017). A decade of orexin/hypocretin and addiction: where are we now? In *Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin*, A.J. Lawrence, and L. de Lecea, eds. (Springer International Publishing), pp. 247–281.

45. Walker, L.C., and Lawrence, A.J. (2017). The role of orexins/hypocretins in alcohol use and abuse. In *Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin*, A.J. Lawrence, and L. de Lecea, eds. (Springer International Publishing), pp. 221–246.
46. Matzeu, A., Kerr, T.M., Weiss, F., and Martin-Fardon, R. (2016). Orexin-A/hypocretin-1 mediates cocaine-seeking behavior in the posterior paraventricular nucleus of the thalamus via orexin/hypocretin receptor-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 359, 273–279.
47. Cason, A.M., Smith, R.J., Tahsili-Fahadan, P., Moorman, D.E., Sartor, G.C., and Aston-Jones, G. (2010). Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: implications for obesity. *Physiol. Behav.* 100, 419–428.
48. Baimel, C., Lau, B.K., Qiao, M., and Borgland, S.L. (2017). Projection-target-defined effects of orexin and dynorphin on VTA dopamine neurons. *Cell Rep.* 18, 1346–1355.
49. Do-Monte, F.H., Minier-Toribio, A., Quiñones-Laracuente, K., Medina-Colón, E.M., and Quirk, G.J. (2017). Thalamic regulation of sucrose seeking during unexpected reward omission. *Neuron* 94, 388–400.e4.
50. Zhang, X., and Van Den Pol, A.N. (2017). Rapid binge-like eating and body weight gain driven by zona incerta GABA neuron activation. *Science* 356, 853–859.
51. Heydendaal, W., Sharma, K., Iyer, V., Luz, S., Piel, D., Beck, S., and Bhatnagar, S. (2011). Orexins/hypocretins act in the posterior paraventricular thalamic nucleus during repeated stress to regulate facilitation to novel stress. *Endocrinology* 152, 4738–4752.
52. Barson, J.R., Poon, K., Ho, H.T., Alam, M.I., Sanzalone, L., and Leibowitz, S.F. (2017). Substance P in the anterior thalamic paraventricular nucleus: promotion of ethanol drinking in response to orexin from the hypothalamus. *Addict. Biol.* 22, 58–69.
53. Hamlin, A.S., Clemens, K.J., Choi, E.A., and McNally, G.P. (2009). Paraventricular thalamus mediates context-induced reinstatement (renewal) of extinguished reward seeking. *Eur. J. Neurosci.* 29, 802–812.
54. Choi, E.A., Jean-Richard-Dit-Bressel, P., Clifford, C.W.G., and McNally, G.P. (2019). Paraventricular thalamus controls behavior during motivational conflict. *J. Neurosci.* 39, 4945–4958.
55. Cheng, J., Wang, J., Ma, X., Ullah, R., Shen, Y., and Zhou, Y.-D. (2018). Anterior paraventricular thalamus to nucleus accumbens projection is involved in feeding behavior in a novel environment. *Front. Mol. Neurosci.* 11, 202.
56. Labouèbe, G., Boutrel, B., Tarussio, D., and Thorens, B. (2016). Glucose-responsive neurons of the paraventricular thalamus control sucrose-seeking behavior. *Nat. Neurosci.* 19, 999–1002.
57. Ong, Z.Y., Liu, J.-J., Pang, Z.P., and Grill, H.J. (2017). Paraventricular thalamic control of food intake and reward: role of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Neuropsychopharmacology* 42, 2387–2397.
58. de Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., Fukuhara, C., Battenberg, E.L.F., Gautvik, V.T., Bartlett, F.S., 2nd., et al. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 322–327.
59. Porter, R.A., Chan, W.N., Coulton, S., Johns, A., Hadley, M.S., Widdowson, K., Jerman, J.C., Brough, S.J., Coldwell, M., Smart, D., et al. (2001). 1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the orexin-1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 1907–1910.
60. Hirose, M., Egashira, S., Goto, Y., Hashihayata, T., Ohtake, N., Iwaasa, H., Hata, M., Fukami, T., Kanatani, A., and Yamada, K. (2003). N-acyl 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: the first orexin-2 receptor selective non-peptidic antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 4497–4499.

Microinjections in behaving rats

For the pharmacological studies, a 33-gauge injector cannula were inserted into the guide cannula. Injectors extended 1 mm below the tip of the cannula. A 0.3 μ l solution was injected over 2 min. After a 1 minute post-injection period, the injectors were gently removed, the animals were immediately placed into the behavioral chamber and the behavioral session began.

Electrophysiological data collection

Animals were connected to the recording apparatus (SpikeGadget Inc, California), which consisted of a headstage that amplifies, digitizes and multiplexes neural signals, a cable and a low-torque commutator to allow the animal free movement within the chamber. The microdrive allowed the electrodes arrays to be lowered by 80 or 160 μ m at the end of each session to obtain a new set of neurons on the next session.

Optogenetics

Animals were tested at least 3 weeks after surgery. Light pulses (10ms, 10mW at 465nm) were provided by head-mounted LED modules (Plexon Inc, Texas) connected to the fiber optic ferrules. pPVT cell bodies were stimulated 20ms after reward-predictive cue onsets with 10 pulses at 20Hz for 500ms to mimic the natural activity of pPVT neurons.

Histology

Animals were deeply anesthetized. Those used in the electrophysiological study had electrode sites labeled by passing a DC current through each electrode. All rats were perfused intracardially with phosphate buffered saline following by 10% formalin. Brains were removed, post-fixed in 10% formalin, placed in 30% sucrose for 3 days, and sectioned at 40 μ m on a cryostat. All brains were stained with cresyl violet to locate injection or recording sites. To determine the dorso-ventral location of recording sites, the distance driven between recording sessions was subtracted from the final labeled recording site.

Immunohistochemistry

Rats were perfused intracardially with an ice-cold solution of PBS and paraformaldehyde 4% in PBS. After dissection, brains were post-fixed overnight in the same fixative at 4°C, placed in 30% sucrose for 3 days, and sectioned at 40 μ m on a cryostat. Brain sections were permeabilized in PBS with 0.4% Triton X-100 (PBST) for 30min at room temperature. Sections were then incubated in a blocking solution composed of PBST with 5% bovine serum albumin (BSA) for 1 h at room temperature. For primary antibody exposure, brain sections were incubated overnight at 4°C in rabbit anti-GFP diluted in PBST-1% BSA, (1/500, Invitrogen). Brain sections were then incubated in Alexa Fluor 488 donkey anti-rabbit diluted in PBST-1% BSA (1/500, Invitrogen) for 1 h 30min at room temperature. Immunostaining was conducted on free-floating sections and mounted onto glass slides with Roti-mount-fluorocare (Carl Roth).

QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Spike sorting

Isolation of individual units was performed offline with Offline Sorter (Plexon Inc, Texas) using principal component analysis. Only units with well-defined waveforms with characteristics that were constant over the entire recording session were included in this study. Inter-spike interval distribution, cross-correlograms and autocorrelograms were used to ensure that single units were isolated. Sorted units were exported to NeuroExplorer 4.135 and Matlab2016b for further analysis.

Neuronal response detections and normalization

Peri-stimulus time histograms (PSTHs) aligned to cue-onsets were constructed with 5ms and 30ms time-bins. PSTHs aligned to lever-press and reward deliveries were constructed with 30ms time-bins. Smoothing (lowess method, span = 6) was used for display purposes only. PSTHs constructed around events were used to detect excitations and inhibitions and the time at which they occurred. Five ms-time-bin PSTHs were used to detect cue-evoked excitations. Thirty ms time-bin PSTHs were used to detect all other responses. The 10 s period before the cue was used as a baseline period for the analysis of cue responses. For lever-press and reward-related responses, the baseline period was defined from –12 to –2 s prior to cue onsets in order to exclude cue-related responses from the baseline period. Excitation and inhibition to each event was determined by the presence of at least 4 bins above the 95% (for excitation) or below the 10% (for inhibition) confidence interval of the baseline during the analysis windows (0 to 200ms after the cue, –500 to 250ms around lever-presses and 250 to 1000ms after lever-presses for reward responses). Onset was determined by the time of the first of 4 consecutive bins falling outside the confidence interval. The offset was determined in an analogous manner, by searching the first of 5 consecutive bins within the confidence interval. The analysis windows defined above were also used to compare response magnitudes between hungry and sated conditions.

Prior to averaging, the firing rate of each neuron during each bin was transformed to a Z-score: $(F_i - F_{\text{mean}}) / F_{\text{sd}}$ where F_i is the firing rate of the i^{th} bin of the PSTH, and F_{mean} and F_{sd} are, respectively, the mean and the SD of the firing rate during the baseline period (as defined above).



QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Paired and unpaired *t* tests, ANOVAs or repeated-measure ANOVAs followed by Bonferroni post hoc tests were used when appropriate. All results were considered significant at $p < 0.05$.

Distributions were compared using a Kolmogorov-Smirnov test.

To assess the relationship between cue-evoked firing (0–250ms) and the latency to lever-press in individual neurons, we ran a linear regression analysis. We restricted this analysis to sessions in which at least 20 lever-presses were performed by the animal. We evaluated whether the distributions of the regression coefficients were different from zero using a Wilcoxon sign-rank test.

DATA AND CODE AVAILABILITY

The data and analysis routines used in this study are available upon request. Please contact the Lead Contact, Frederic Ambroggi (frederic.ambroggi@univ-amu.fr).



Devaluation study

Rats were trained on the rewarded task as described above. On the test day, hungry rats were run on the task for 1 h. They were then allowed to consume unlimited quantities of lab chow until satiety (defined as voluntary cessation of consumption; 15–20 g, 30–45 min) within the testing chamber. Rats were given the opportunity to re-evaluate the sucrose reward in the new sated state by receiving 10 rewards delivered upon receptacle entry. Rats were then run on the cue-driven reward seeking task in extinction for 10 min: the cues were presented, but lever pressing did not deliver any reward.

Behavioral procedures

Electrophysiological studies

Rats were run on the task while hungry for 1 h. They were then allowed to consume unlimited quantities of lab chow until satiety (that was defined as an absence of interaction with the food for 5 consecutive minutes (15–20 g, 30–45 min)) within the testing chamber and were immediately re-run on the task for 1 h. This procedure allowed us to record the same neurons from an animal tested under two different metabolic states, hunger and satiety. The daily ration of lab chow was given exclusively at this time.

Behavioral studies with orexin-A microinjection in pPVT

After being run for 1 h in the hungry state, rats were fed until satiety (as described above), then received an intra-pPVT injection of either saline or orexin-A (5 nmol/0.3 μ l) and were immediately re-run on the task for another 1 h. Injections were conducted on different days (with at least one day with no injection between each injection), in random order, in the same animals.

Behavioral studies with specific orexin receptor antagonists injections in pPVT

In this experiment, the effects of orexin receptor antagonists were tested in hungry rats. Just prior to the beginning of the session, one group of rats received a local intra-pPVT injection of saline or the specific orexin receptor type 2 antagonist TCS-OX2-29 (15 μ g/0.3 μ l). A second group of rats received either DMSO or the specific orexin receptor type 1 antagonist SB334867 (15 μ g/0.3 μ l). After injections, rats were immediately placed into the behavioral chamber and run on the task for 1 h.

Extinction study with orexin-A microinjection in pPVT

After being trained on the rewarded task and reaching a criterion of > 80% responses, on the testing day, hungry rats were run in extinction for 20 min: the cues were presented, but lever pressing did not deliver any reward. Rats were then injected either with saline or orexin-A (5 nmol/0.3 μ l) in the pPVT and run again on the task for 1 h, still in extinction.

Surgery

During surgery, animals were anesthetized with isoflurane (5%) and placed in a stereotaxic apparatus. Anesthesia was maintained with isoflurane (0.5–2%) during surgery. Microdrive, guide cannulae or optical fibers were secured to the skull with bone screws, adhesive cement (C&B Metabond, Parkell, New York) and dental acrylic. Rats were given at least 7 days of recovery with *ad libitum* access to food after which they were food restricted and retrained on the behavioral task.

For the pharmacological studies, rats were implanted with microinjection guide cannulae (26 gauge, Plastic One) in the pPVT: AP -3.3 , ML ± 0.5 , DV -4.0 mm relative to Bregma with a 6° angle in the coronal plane.

For electrophysiological recordings, electrode arrays were attached to a microdrive device that allowed the entire array to be lowered by 80 μ m increments. For NAcC recordings, 16-electrode arrays (arranged in 2 rows or 8 electrodes, spaced by 200 μ m) were used. Target coordinates of the medioposterior electrode of each array were AP $+1.2$, ML ± 2 , DV -6.0 to 8.5 mm. For pPVT recordings, 4- or 8-electrode arrays (arranged in a single row, spaced by 200 μ m and placed in the sagittal plane) were used. Target coordinates of the medioposterior electrode of each array were as follows: AP -3.3 , ML ± 0.5 , DV -5.0 to 6.0 mm, using a 6° angle in the coronal plane. NAcC and pPVT recordings were conducted in different animals.

For electrophysiological NAcC recordings coupled to local pPVT infusion, rats were implanted with a guide cannulae in the pPVT as described above and with electrode arrays attached to a microdrive in the NAcC as described above.

For electrophysiological recordings coupled to pPVT optogenetic stimulation, a 33-gauge injector was used to infuse 0.3 μ L of virus at a rate of 0.03 μ L/min into the pPVT (AP -3.3 , ML ± 0.5 , DV -5.0 mm relative to Bregma with a 6° angle in the coronal plane). The injector was kept in place for an additional 10 min to reduce back-flow. The injector was then removed and an optical fiber (0.66 NA, 330 μ m core) was inserted at the same coordinates in the pPVT. The optical fiber was fixed to the skull using adhesive cement (C&B Metabond, Parkell, New York) followed by acrylic cement. Electrode arrays attached to a microdrive were implanted in the NAcC as described above.

Drugs

Orexin-A (5 nmol, Tocris) was dissolved in a 0.3 μ l of 0.9% saline. Doses were chosen based on the affinity of the compounds and on previous studies [9, 10, 58].

The specific orexin receptor type 1 antagonist SB334867 (Tocris, 15 μ g) [41, 59] or the specific orexin receptor type 2 TCS-OX2-29 (15 μ g, Tocris) [46, 60] were dissolved in 0.3 μ l of DMSO and 0.9% saline, respectively.

Viral constructs

Adeno-associated viruses (AAVs; serotype 5) with a CaMKII promoter were obtained from the University of North Carolina Vector Core. Viral titers were $\sim 2 \times 10^{12}$ particles/mL for AAV5-CaMKII α -hChR2(E123T/T159C)-eYFP and AAV5-CaMKII α -eYFP. Rats expressing only eYFP in pPVT were used to control for any nonspecific effects of viral infection or optical stimulation.

STAR★METHODS

KEY RESOURCES TABLE

REAGENT or RESOURCE	SOURCE	IDENTIFIER
Antibodies		
Rabbit Polyclonal anti-GFP	Invitrogen	Cat#A-11122; AB_221569
Donkey anti-Rabbit Alexa Fluor 488	Invitrogen	Cat#A-21206; AB_2535792
Viruses		
AAV5-CaMKII α -hChR2(E123T/T159C)-eYFP	UNC Vector Core	N/A
AAV5-CaMKII α -eYFP	UNC Vector Core	N/A
Drugs		
Orexin-A	Tocris	Cat#1455
TCS-OX2-29	Tocris	Cat#3371
SB334867	Tocris	Cat#1960
Software and Algorithms		
MATLAB (version 2016b)	MathWorks	https://www.mathworks.com/
Offline Sorter (version 3)	Plexon	https://plexon.com/products/offline-sorter/
Neuroexplorer (version 4)	Neuroexplorer	https://www.neuroexplorer.com/

LEAD CONTACT AND MATERIALS AVAILABILITY

Further information and requests for resources and reagents should be directed to and will be fulfilled by the Lead Contact, Frederic Ambroggi (frederic.ambroggi@univ-amu.fr). This study did not generate new unique reagents.

EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS

Animals

The subjects were male Long-Evans rats (Janvier Labs), weighing ~275 g on arrival and individually housed on a 12 h light/dark cycle. Experiments were conducted during the light phase. Upon reception, all rats in this study were allowed at least 1 week of *ad libitum* food and water, followed by 1 week of food restriction before training. During this week, rats were habituated to the handling procedure. During training and testing, rats were restricted to ~90% of their initial body weight. Rats were given at least 7 days of recovery after surgery with *ad libitum* access to lab chow.

The experiments were performed in accordance with the guidelines on animal care and use of the National Institutes of Health of the United States, European guidelines (European Community Council Directive, 2010/63/UE), and National guidelines.

METHOD DETAILS

Behavioral task

The pharmacological and electrophysiological studies were conducted in standard operant chambers containing one retractable lever located on the same wall as a reward receptacle, two house lights and a white noise speaker. Liquid sucrose (10%) was delivered into the well in the receptacle by a syringe pump.

Training

Rats were first trained for 2 days to enter the reward receptacle to obtain 50 μ l of sucrose solution. When animals reached criterion, > 300 rewards by session, they were then run on a FR1 task with a 10 s time-out: the lever was constantly extended in the chamber and a lever press every 10 s resulted in the immediate delivery of 50 μ l of 10% sucrose into the receptacle. When the animals reached criterion > 100 lever presses per 1 h-sessions, they were run on the full version of the task.

Cue-driven reward-seeking task

Rats were run daily on the task for 1 h. The cue (the lever extension associated with a 300ms white noise) was presented for up to 10 s on a variable interval schedule that averaged 45 s (ranging from 30 to 60 s). Pressing the lever resulted in lever retraction and immediate delivery of 50 μ l of 10% sucrose into the reward receptacle. No response resulted in lever retraction after 10 s and the re-initialization of the intertrial interval.

Surgery was performed when the rats reached the criterion of > 80% responses (defined as the proportion of all cues in the session to which the animal responded).

Current Biology, Volume 29

Supplemental Information

Orexin in the Posterior Paraventricular Thalamus Mediates Hunger-Related Signals in the Nucleus Accumbens Core

**Julie Meffre, Mehdi Sicre, Mohamadou Diarra, Florian Marchessaux, Dany
Paleressompoulle, and Frederic Ambroggi**

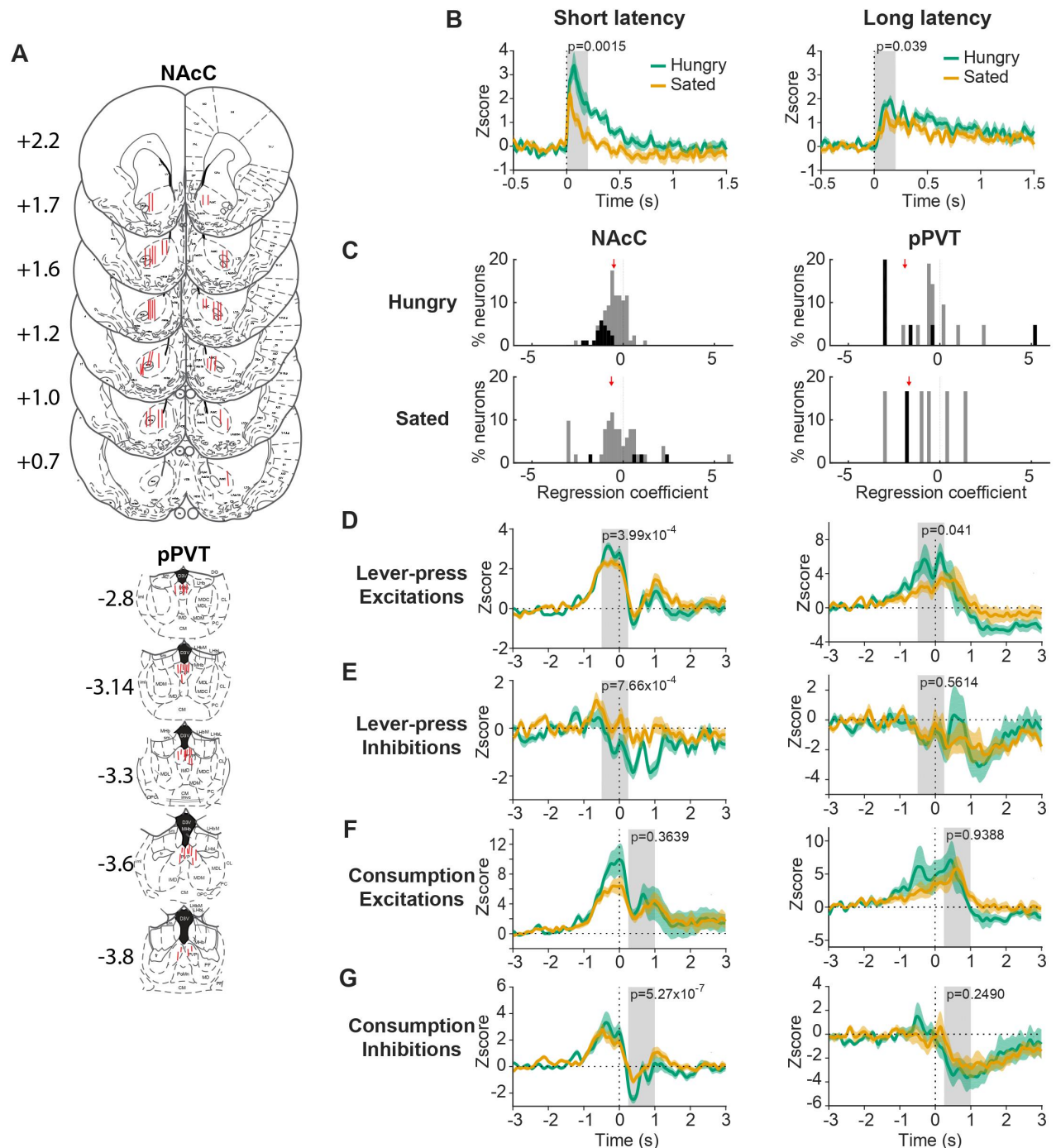


Figure S1. Histology and effects of satiety on cue-, lever-press- and consumption-related activity of pPVT and NAcC neurons - Related to Figure 2.

(A) Histological reconstruction of electrode placement in NAcC and pPVT.

(B) Left: Average PSTH for excitatory cue responses in pPVT neurons with short onset latencies (<50ms, 13 neurons), in hungry (in green) and sated (in orange) sessions (paired t-test, $t(12)=4.07$, $p=0.0015$, 0-200ms post-stimulus). Right: Same representation for excitatory cue responses in pPVT neurons with long onset latencies (>50ms, 13 neurons, paired t-test, $t(12)=2.3204$, $p=0.039$, 0-200ms post-stimulus). The average excitation of short latency neurons is larger than that of long latency neurons in the hungry (unpaired t-test, $t(24)=3.16$, $p=0.004$) but not in the sated (unpaired t-test, $t(24)=0.852$, $p=0.4$) condition. Lines represent the mean response; shaded regions represent $\pm$ SEM.

(C) Distribution of regression coefficients of the linear regression between the magnitude of cue-evoked excitations and the latency to lever-press in hungry (top) or sated (bottom) conditions for NAcC (left) and pPVT (right) neurons. For NAcC: $n=86$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-6.258$, $p=3.9 \times 10^{-10}$) and sated (Wilcoxon test, $z=-1.91$, $p=0.056$) conditions. The distribution of regression coefficients during the hungry and sated conditions were not significantly different (Wilcoxon test, $z=-1.525$, $p=0.127$). For pPVT: $n=26$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-2.45$, $p=0.014$) and sated (Wilcoxon test, $p=0.31$) conditions. The distribution of regression coefficient during the hungry and sated conditions were not significantly different (Wilcoxon test, $z=-0.204$, $p=0.313$). Black histograms represent neurons with significant correlations (NAcC hungry $n=20$, sated $n=4$; pPVT hungry $n=9$, sated $n=1$). Red arrows indicate the average regression coefficients.

(D) Left: average PSTH for Lever-press-related excitation in NAcC neurons, in hungry (in green) and sated (in orange) sessions (paired t-test, $t(35)=3.9150$, $p=0.399 \times 10^{-4}$, 36 neurons). Right: Same in pPVT neurons (paired t-test, $t(8)=2.4366$, $p=0.0408$, -500-250ms around lever-presses, 9 neurons). The shaded area represents the analysis window (-500-250ms around lever-presses).

(E) Same as in (D) for lever-press-related inhibition in NAcC (paired t-test, $t(16)=-4.1421$, $p=7.6586 \times 10^{-4}$, 17 neurons) and pPVT neurons (paired t-test, $t(7)=-0.6096$, $p=0.5614$, 8 neurons).

(F) Same as in (D) for Consumption-related excitation in NAcC (paired t-test, $t(15)=0.9363$, $p=0.3639$, 250-1000ms post-lever-press, 16 neurons) and pPVT neurons (paired t-test, $t(5)=0.0807$, $p=0.9388$, 6 neurons). The shaded area represents the analysis window (250-1000ms post-lever-press).

(G) Same as in (D) for Consumption-related inhibitions in NAcC (paired t-test, $t(40)=-5.9658$, $p=5.27 \times 10^{-7}$, 41 neurons) and pPVT neurons (paired t-test, $t(17)=-1.2571$, $p=0.2490$, 8 neurons).

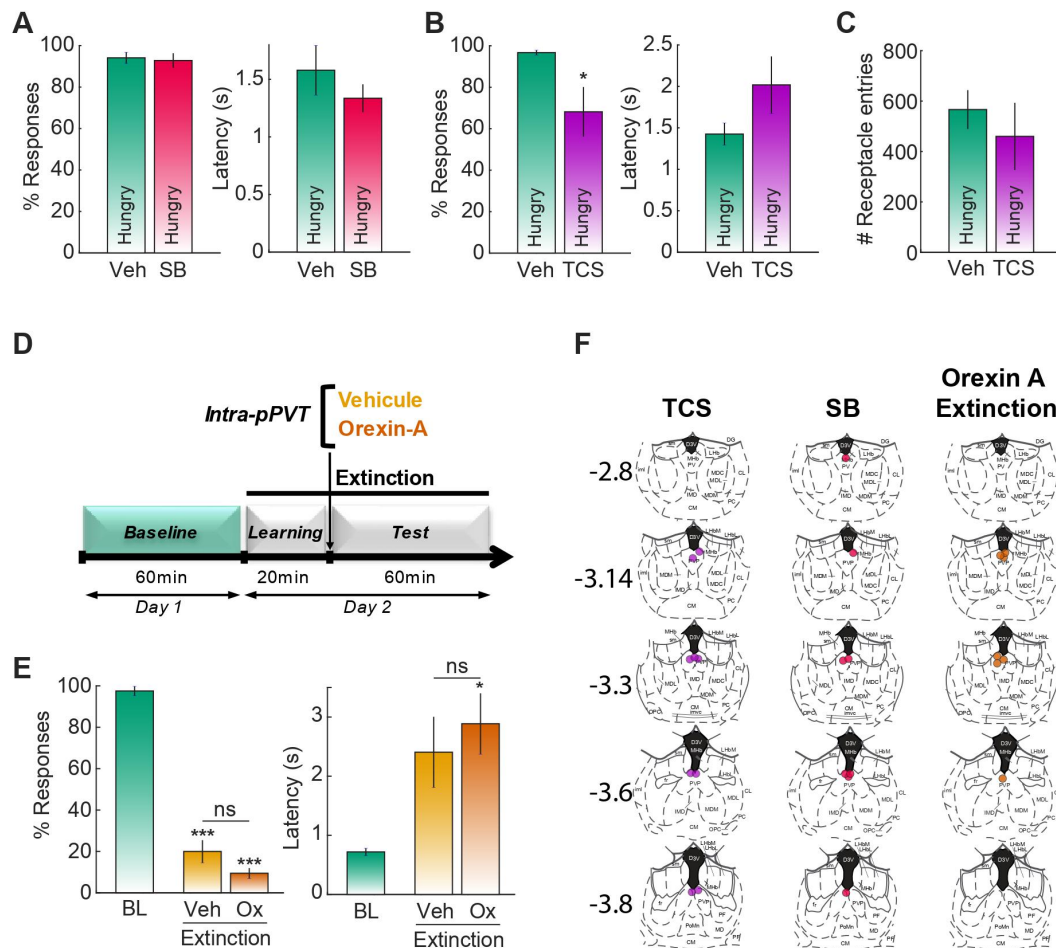


Figure S2. Effect of pharmacological modulation of orexinergic transmission in pPVT on performance in hungry rats - Related to Figure 3.

(A) Effect of intra-pPVT injection of the specific orexin type 1 receptor antagonist SB334867 on task performance in hungry rats (n=8). Left: Average percentage of responses (paired t-test, $t(7)=0.316$, $p=0.76$). Right: Average response latency (paired t-test, $t(7)=0.933$, $p=0.382$). SB334867 (SB), Vehicle (Veh).

(B) Same as (A) for the specific orexin type 2 receptor antagonist TCS-OX2-29 (n=9 rats). Left: Average percentage of responses (paired t-test, $t(8)=2.41$, $p=0.04$). Right: Average response latency (paired t-test, $t(7)=-1.274$, $p=0.24$). TCS-OX2-29 (TCS), Vehicle (Veh). * $P<0.05$.

(C) Same as (B) for the total number of receptacle entries (paired t-test, $t(8)=0.716$, $p=0.49$).

(D) Temporal organization of the experiment. After being trained in the reward-seeking task, hungry rats (n=13) were trained to extinction for 20 minutes: the cues were presented, but lever pressing did not deliver any food reward. In this condition, lever pressing dramatically decreased when rats updated the new value of the cue. Rats were then injected either with vehicle or orexin-A in the pPVT and run again in extinction for 1 hour.

(E) Effect of intra-pPVT orexin A injection on performance during extinction in hungry rats (n=7). Left: Average percentage of responses (RM-ANOVA, $F(2,12)=248.0$, $p<0.0001$). Right: Average response latencies (RM-ANOVA $F(2,10)=4.585$, $p=0.0386$). Baseline (BL), Vehicle (Veh), Orexin-A (Ox). * $p<0.05$, *** $p<0.001$.

(F) Histological reconstruction of injector placements in pPVT.

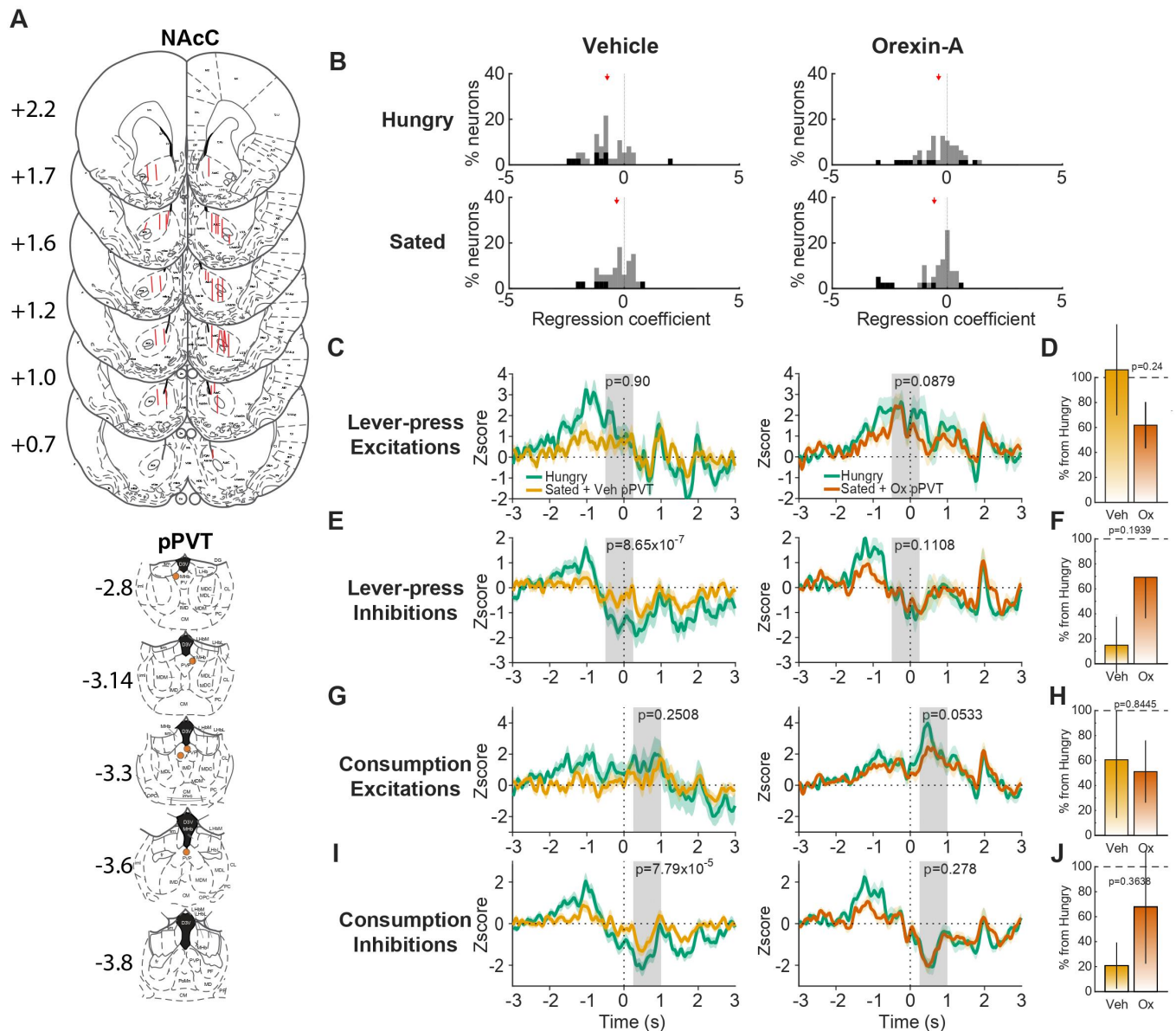


Figure S3. Histology and effects of intra-pPVT orexin-A injection on cue-, lever-press- and consumption-related activity of NAcC neurons - Related to Figure 3.

(A) Histological reconstruction of electrode placements in NAcC or injector placements in pPVT.

(B) Distribution of regression coefficients of the linear regression between cue-evoked excitations of NAcC neurons and lever-press latency in hungry (top) or sated (bottom) conditions for intra-pPVT saline (left) and orexin-A (right) sessions. For intra-pPVT saline sessions: $n=49$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-4.232$, $p=2.319 \times 10^{-5}$) and sated (Wilcoxon test, $z=-2.278$, $p=0.023$) conditions. The distribution of regression coefficients during the hungry and sated conditions were significantly different (Wilcoxon test, $z=-2.406$, $p=0.016$). For intra-pPVT orexin-A sessions: $n=47$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-2.27$, $p=0.023$) and sated (Wilcoxon test, $z=-2.889$, $p=0.0039$) conditions. The distribution of regression coefficients during the hungry and sated conditions were not significantly different (Wilcoxon test, $z=0.418$, $p=0.676$). Black histograms represent the neurons with significant correlations (intra-pPVT saline hungry $n=9$, sated $n=6$; intra-pPVT orexin-A hungry $n=11$, sated $n=8$). Red arrows indicate the average regression coefficients.

(C) Average PSTH for lever-press excitations of NAcC neurons. Left: In hungry (in green) and sated+vehicle (in orange) sessions (paired t-test, $t(213)=-0.1267$, $p=0.90$, 14 neurons). Right: In hungry (in green) and sated+Orexin-A (in vermillion) sessions (paired t-test, $t(21)=1.7896$, $p=0.0879$, 22 neurons). The shaded area represents the analysis window (-500-250ms around lever-presses).

(D) Average lever-press-excitation response in the sated sessions normalized to the response in the hungry condition ($t(34)=1.193$, $p=0.24$).

(E) Same representation as in (C) for lever-press-related inhibition of NAcC neurons. Left: (paired t-test, $t(30)=-6.171$, $p=8.65 \times 10^{-7}$, 31 neurons). Right: (paired t-test, $t(36)=-1.6350$, $p=0.1108$, 37 neurons).

(F) Same representation as (D) for lever-press-related inhibitions of NAcC neurons. ($t(66)=-1.3125$, $p=0.1939$).

(G) Same representation than in (C) for consumption-related excitation of NAcC neurons. Left: (paired t-test, $t(11)=1.2122$, $p=0.2508$, 12 neurons). Right: (paired t-test, $t(24)=2.0324$, $p=0.0533$, 25 neurons). Shaded area represent the analysis window (250-1000ms post-lever-press).

(H) Same representation as (D) for consumption-related excitation of NAcC neurons ($t(35)=0.1977$, $p=0.8445$).

(I) Same representation as (C) for consumption-related inhibition of NAcC neurons. Left: (paired t-test, $t(39)=-4.4138$, $p=7.79 \times 10^{-5}$, 40 neurons). Right: (paired t-test, $t(41)=-1.0989$, $p=0.278$, 42 neurons).

(J) Same representation as (D) for consumption-related inhibition of NAcC neurons ($t(80)=-0.9134$, $p=0.3638$).

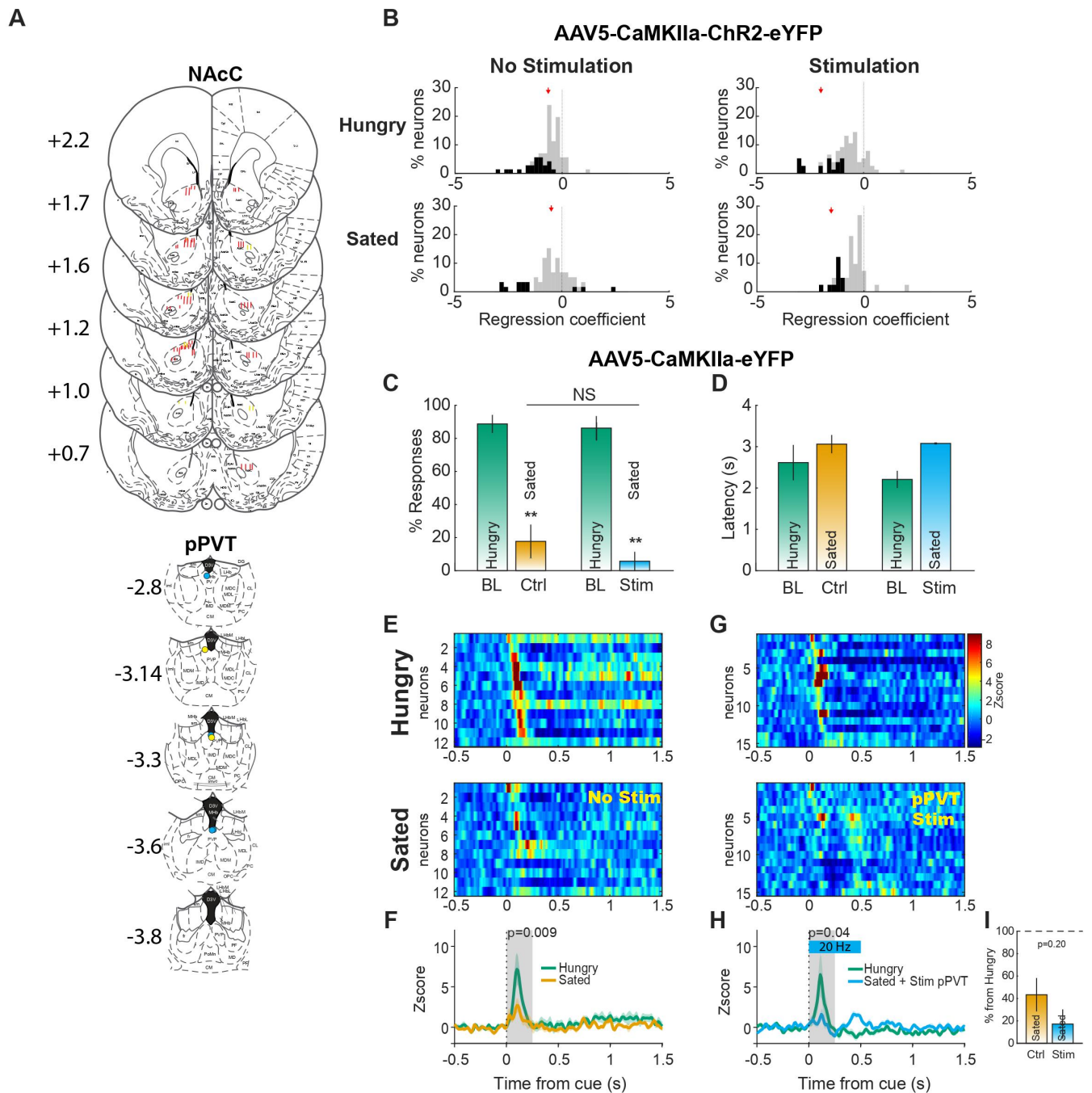


Figure S4. Optogenetic stimulation of pPVT neurons has not effect on behavioral responding and NAcC neuronal responses to reward-predictive cues in control rats (AAV5-CamK2 α -eYFP) - Related to Figure 4.

(A) Histological reconstruction of electrode placements in NAcC or injector placements in pPVT.

(B) Regression coefficient for NAcC neurons in hungry (top) or sated (bottom) conditions in non-stimulated (left) and opto-stimulated (right) sessions. Distribution of regression coefficients of the linear regression between the magnitude of cue-evoked excitations of NAcC neurons and the latency to lever-press in hungry (top) or sated (bottom) conditions for non-stimulated (left) and opto-stimulated (right) sessions. For non-stimulated sessions: $n=71$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-6.727$, $p=1.734 \times 10^{-11}$) and sated (Wilcoxon test, $z=-3.736$, $p=1.868 \times 10^{-4}$) conditions. The distribution of regression coefficients during the hungry and sated conditions were not significantly different (Wilcoxon test, $z=1.537$, $p=0.124$). For opto-stimulated sessions: $n=76$ cue-excited neurons for hungry (Wilcoxon test, $z=-6.558$, $p=5.39 \times 10^{-11}$) and sated (Wilcoxon test, $z=-4.762$, $p=1.91 \times 10^{-6}$) conditions. The distribution of regressions coefficients during the hungry and sated conditions were not significantly different (Wilcoxon test, $z=0.82$, $p=0.412$). Black histograms represent neurons with significant correlations (non-stimulated hungry $n=22$, sated $n=12$; opto-stimulated hungry $n=20$, sated $n=10$).

(C) Effect of pPVT optical stimulation in control rats ($n=2$, 8 sessions) injected with AAV5-CaMKII α -eYFP (10mW, 10ms-pulses at 20Hz starting 20ms after cue onset) during sated sessions on task performance. Average percentage of responses (RM-ANOVA, period effect $F(1,6)=76.75$, $p=0.0001$; stimulation effect $F(1,6)=1.51$, $p=0.27$; interaction $F(1,6)=0.3$, $p=0.6$). Baseline (BL), Control (Ctrl), Optical stimulation (Stim). $**p<0.01$.

(D) Same as (B) for average cue response latencies. (RM-ANOVA, period effect $F(1,3)=1.88$, $p=0.26$; stimulation effect $F(1,3)=0.08$, $p=0.79$, interaction $F(1,3)=0.17$, $p=0.71$).

(E) Heatmaps showing excitatory cue responses of NAcC neurons in the hungry condition (top) and their corresponding cue responses in the sated condition in control sessions (bottom) for control rats injected with AAV5-CaMKII α -eYFP (12 excited neurons out of 21 neurons recorded in 2 rats, 4 sessions).

(F) Average PSTH for NAcC neurons shown in (E) (paired t-test, $t(11)=3.1309$, $p=0.009$).

(G) Same as (E) for stimulated sessions (15 excited neurons out of 25 neurons recorded in 2 rats, 4 sessions).

(H) Average PSTH for NAcC neurons shown in (G) (paired t-test, $t(14)=2.2122$; $p=0.0441$).

(I) Average excitatory cue responses (0-200ms post-cue) in the sated sessions normalized to responses in the hungry condition ($t(25)=-1.325$, $p=0.197$).

ARTICLE. 3

Résumé :

Le thalamus est une structure phylogénétiquement très conservée. Connu pour contacter densément les régions corticales, son rôle dans la transmission d'informations sensorielles vers l'ensemble du complexe striatal a été très largement reconsidéré ces dernières années. En effet, en son centre, certains noyaux de la ligne médiane envoient des projections directes au striatum. Si ces voies de connexions ont été décrites sur le plan anatomique, leurs implications fonctionnelles restent à être déterminées. Parmi ces noyaux, le parafasciculaire du thalamus (Pfn) semble impliqué dans des mécanismes d'orientation de l'attention vers des stimuli sensoriels saillants. Ces projections s'organisent de manière topographique suivant un axe médio-latéral dans le Pfn vers un axe ventromédian-dorsolatéral dans le striatum.

Dans une tâche de recherche de récompense alimentaire guidée par un stimulus incitatif, nous avons cherché à caractériser l'activité électrophysiologique des neurones du Pfn chez le rat. Nous avons observé une prédominance des réponses excitatrices par rapport aux réponses inhibitrices pour tous les événements de la tâche (stimulus, appui sur le levier, récupération de la récompense). Les neurones enregistrés répondent plus fortement au stimulus en comparaison aux actions, confirmant la forte implication du Pfn dans le traitement des informations sensorielles. L'utilisation de longues sessions nous a permis de comparer les réponses neuronales aux stimuli quand l'animal s'engage dans l'action en réponse à ces derniers ou quand il ne s'engage pas.

Nous avons distingué deux populations de neurones répondant de manière opposée : les neurones MOTIV+ répondent plus fortement aux stimuli qui engendrent un engagement dans la tâche. À l'inverse, les MOTIV- répondent plus fortement lorsque le stimulus est ignoré par l'animal et qu'il n'y répond pas. De plus, les neurones MOTIV- s'activent beaucoup plus précocement aux stimuli que les neurones MOTIV+. Ces résultats suggèrent que les neurones MOTIV- du Pfn pourraient être à l'origine des réponses observées sur les interneurones cholinergiques du noyau accumbens qui présentent un profil similaire et légèrement plus tardif. Par cet encodage, le Pfn pourrait donc permettre de sélectionner de manière précoce les stimuli environnementaux transmis au striatum en fonction des besoins que l'animal décide de satisfaire.

Two distinct neuronal populations in the rat parafascicular nucleus oppositely encode the engagement in stimulus- driven reward-seeking.

Mehdi Sicre¹, Julie Meffre¹ and Frederic Ambroggi¹

¹Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire de Neurosciences Cognitives, UMR 7291, Team Motivation, Marseille, France

ABSTRACT

The thalamus is a phylogenetically well-preserved structure. Known to densely contact cortical regions, its role in the transmission of sensory information to the striatal complex has been widely reconsidered in recent years. Indeed, at its center, some nuclei of the median line send direct projections to the striatum. Although these connecting pathways have been described anatomically, their functional implication remains to be determined. Among these nuclei, the parafascicular of the thalamus (Pfn) seems to be involved in mechanisms of attention orientation towards salient sensory stimuli. These projections are topographically organized along a medio-lateral axis in the Pfn towards a ventromedian-dorsolateral axis in the striatum. In a stimulus-guided reward seeking task, we sought to characterize the electrophysiological activity of Pfn neurons in rats. We observed a predominance of excitatory responses over inhibitory responses for all events of the task (stimulus, lever-pressing, reward collection). Recorded neurons respond more strongly to the stimulus compared to the actions, confirming the strong involvement of Pfn in sensory information processing. The use of long sessions allowed us to compare neuronal responses to stimuli when the animal engages in action or when it does not. We distinguished two populations of neurons responding in opposite way: MOTIV+ neurons respond more strongly to stimuli that induce engagement in the task. Conversely, MOTIV- neurons respond more strongly when the stimulus is ignored by the animal followed by no behavioral response. In addition, MOTIV- neurons activation appear much earlier to stimuli than MOTIV+ neurons. These results suggest that MOTIV- neurons in Pfn may be responsible for the responses observed in the cholinergic interneurons of the nucleus accumbens, which have a similar and slightly later profile. Through this encoding, Pfn could perform an early selection of environmental stimuli transmitted to the striatum according to the needs that the animal decides to satisfy.

HIGHLIGHTS:

- More Pf neurons are excited than inhibited by reward-predicting stimuli
- Pf neurons responded more strongly to stimuli than reward-related actions
- MOTIV+ Pf neurons were more active to stimuli evoking reward-seeking
- MOTIV- Pf neurons were more active to stimuli ignored by the animal
- MOTIV- neurons were activated by stimuli before MOTIV+ neurons

KEYWORDS: Parafascicular nucleus, thalamus, electrophysiology, motivation, incentive stimuli, reward-seeking.

INTRODUCTION

The historic view of the thalamus as an ensemble of nuclei relaying sensory information to the cortex (Ariens-Kappers et al., 1936) has largely been reconsidered. The thalamus is a phylogenetically ancient structure that evolved before the expansion of the cortex (Butler, 1994). Thus, if the thalamus unequivocally provides essential information to the cerebral cortex through dense projections, it is not surprising that it also connects subcortical regions (M. H. James et al., 2011; Rikhye et al., 2018). Associative thalamic nuclei from the midline and intralaminar group send strong projections to the striatal complex, the entry station of the basal ganglia (Van Der Werf et al., 2002), a subcortical network involved in the selection and the control of actions (Okihide Hikosaka et al., 2014; P. Redgrave et al., 1999; Sirigu & Duhamel, 2016). This pattern of connectivity has challenged the classical model of the basal ganglia stating that the input signal to the striatum originate from the cerebral cortex (G. Alexander, 1986). Some authors even radically proposed that the thalamus, rather than the cortex, may be the dominant source of sensory information to the basal ganglia (McHaffie et al., 2005; Peter Redgrave et al., 2011; Peter Redgrave & Gurney, 2006). This appreciation of thalamic afferences to the striatum has largely incentivized their investigation at the cellular level (Ding et al., 2010; Doig et al., 2014; English et al., 2012; Mandelbaum, Taranda, Haynes, Hochbaum, et al., 2019) and several studies have now begun to address their functional implications at the behavioral level (Bradfield et al., 2013; Díaz-Hernández et al., 2018; Do-Monte et al., 2017; Hamlin et

al., 2009; Naoyuki Matsumoto et al., 2001; Meffre et al., 2019).

The parafascicular nucleus (Pf, a nucleus from the caudal intralaminar nuclei) in particular, has attracted a lot of attention. An extensive topographic projection follows a medio-lateral axis in the Pf to a ventromedial-dorsolateral axis in the striatal complex in both rats (H. W. Berendse & Groenewegen, 1991; Henk W. Berendse & Groenewegen, 1990b; Van Der Werf et al., 2002) and mice (Mandelbaum, Taranda, Haynes, Hochbaum, et al., 2019). The medial Pf projects to the ventral region of the striatum (i.e. nucleus accumbens, NAc) while the lateral Pf projects to the dorsolateral striatum. In primates, two adjacent regions grouped as the center median (CM)/Pf complex are equivalent to the rodent Pf where the primate Pf is comparable to the rodent lateral Pf and the CM to the rodent medial Pf (Henk J. Groenewegen & Berendse, 1994; Jones & Leavitt, 1974; Y. Smith et al., 2004).

Electrophysiological recordings have shown that primate CM/Pf neurons are rapidly excited by stimuli from a variety of sensory modalities (auditory, visual and somatosensory). These activations are more intense in response to temporally unexpected than expected stimuli and depend on whether they are predictive of upcoming rewards (Naoyuki Matsumoto et al., 2001), suggesting that the CM/Pf is involved in attentional orientating toward salient sensory stimuli (Kimura et al., 2004; Minamimoto & Kimura, 2002a). Furthermore, CM/Pf neurons are more excited by stimuli predicting a small than a large reward (Minamimoto et al., 2005b) and the magnitude of these excitations inversely correlate with reaction times (Minamimoto et al., 2014).

Thus, the CM/Pf could provide important information to the striatum to adequately control the engagement in action in response to temporally unexpected stimuli. To our knowledge, the responses of Pf neurons to reward-predictive stimuli have not been investigated in rodents. The aim of this study was to fill this gap by recording single neuron activity in the Pf in a stimulus-driven reward-seeking task where rats had the opportunity to engage in reward-seeking by performing an instrumental action in response to a predictive stimulus. We used long sessions to compare Pf activity in response to stimuli when the rats decided to engage in reward-seeking and when they did not. We found a population of neurons that responded more intensively to reward-predicting stimuli the animals responded to compared to those it ignored. A second population, excited to stimuli at shorter latency, had an opposite pattern of activity. We propose that these two populations may respectively promote and refrain the engagement in action through their connections to the NAc

EXPERIMENTAL PROCEDURE

Subjects

Experiments were conducted on male Long-Evans rats (Charles Rivers, France) weighing ~300g on arrival. Rats were immediately housed individually on a 12 h light/dark cycle. Experiments were conducted during the light phase. After one week of habituation, rats were placed under food restriction; food rations were adjusted to maintain the body weight at ~90% of their free-feeding body weight. All experiments were performed in accordance with the guidelines on animal care and use of the European guidelines (European Community Council Directive, 2010/63/UE) and National guidelines

Training

All experiments were conducted in operant chamber containing two house lights, a tone speaker, a retractable lever and a reward receptacle located on one wall of the chamber (Med Associates). Liquid sucrose (10%) was delivered as a reward in the receptacle by a syringe pump. During the first 2 days, rats were trained to obtain 50µl of sucrose solution by spontaneous entries into the reward receptacle. When 300 rewards per hour was reached, rats were run on a FR1 schedule with a 10 s-time-out: the lever was constantly extended in the chamber and a lever press delivered 50µl of sucrose into the receptacle. When rats reached the criterion >100 lever press per hour, they were advanced to a stimulus-driven FR1 task.

Stimulus-driven reward-seeking task

Rats were run daily on the task for 3 hours. The stimulus was composed by the lever extension associated with a 300 ms white noise (85 dB). When the stimulus was presented, the rat had 10 s to press the lever to obtain the reward. Each trial was followed by a variable interval schedule that averaged 45 s (ranging from 30 to 60 s). If the rat did not respond on the lever within 10 s, the lever was retracted and the intertrial interval was re-initialized. Surgery was performed when the rats reached the criterion of >80% responses during the first hour session.

Surgery

Rats were anesthetized with isoflurane (5%) and placed in a stereotaxic apparatus (Harvard Apparatus). Anesthesia level was then adjusted with 0.5-2 % isoflurane

during the maintenance phase. Before skin incision, a local anesthesia (lidocaine, Lurocaine MedVet, 1mg/kg) was administered. Bundles of 8 electrodes were attached to custom-made-microdrive devices (du Hoffmann et al., 2011) that allowed to lower the electrodes by 80 μ m increment. Electrode bundles were implanted in the Pf bilaterally for 5 animals and unilaterally in 2 animals (one in the left and one in the right hemisphere) at the following stereotaxic coordinates: AP: -4.1, ML: +/-1, DV: -5.4 mm relative to the Bregma. The microdrive and the connector were secured to the skull with bone screws, adhesive cement (C&B Metabond, Phymep) and dental acrylic (Phymep). After surgery, a prophylactic analgesic treatment (Buprenorphine Vetergesic, 0.05 mg/kg) was administered, and rats were given at least 7 days of recovery with *ad libitum* access to food. After recovery, rats were placed in food restriction and trained again until reaching previous criterion.

Electrophysiology

Recording procedure

Electrophysiological recordings were conducted as described previously (Sicre et al., 2020a). Rats were recorded during the whole 3h session. Animals were connected to the electrophysiological acquisition system (SpikeGadget LLC, California). The 32-channel headstage streamed data at 30kHz per channel and was connected to a low-torque HDMI commutator that allowed the animals to be free of their movement in the chamber. Between sessions, electrodes arrays are lowered by 80 or 160 μ m to record new set of neurons. Unfiltered data were transferred from the data acquisition main control unit to a data acquisition computer where it was visualized and saved. Digitally-filtered data (0.2-6kHz) was used for spike sorting.

Spike sorting

Recorded data were analyzed offline with OfflineSorter (Plexon, Inc) to isolate individuals' units with principal component analysis. Inter-spike interval distributions, cross-correlograms and auto-correlograms were used to ensure that single units were isolated. Only well isolated waveform with characteristics that were constant over the entire recording session were included in this study. Sorted units were exported to NeuroExplorer 4.135 and Matlab2016b for further analysis.

Electrophysiological analyses

Waveform Analysis

In our data set, 290 neurons showed waveforms with a negative followed by a positive deflection. The remaining 95 neurons displayed an opposite pattern. The spike width was assessed that the time elapsed between the first and second extremum independently from the sign of the first and second deflections. The waveforms of 14 neurons could not be determined due to technical issues and we then excluded from the analyses involving spike width.

Response detection

Peri-stimulus time histograms (PSTHs) were constructed with 20ms- and 2ms-time-bins. PSTHs constructed around the behavioral events (stimulus presentation, lever-press and reward collection) were used to detect excitations and inhibitions and the time at which they occurred. The 10 s period before the presentation of the stimulus was used as a baseline period. Excitation and inhibition to each event was determined by the presence of at least 3 consecutive bins above the 99 % (for excitations) or below the 2 % (for inhibitions) confidence interval of the baseline during the analysis windows (0 to 250ms after the stimulus, -1000 to 500ms

around lever-presses and reward delivery). Onset was determined by the time of the first of 3 consecutive bins falling outside the confidence interval. The offset was determined in analogy, by searching the first of 6 consecutive bins within the confidence interval.

Deconvolution

To isolate the activity of temporally close events, we used a deconvolution method as described previously (Ambroggi et al., 2011; Ghazizadeh et al., 2010). Briefly, the model assumes that the total firing rate of a neuron in each trial is equal to the linear sum of the contributions of each event-related firing, delayed by the event latencies in that trial. Here, we deconvolved single event responses for each neuron using the optimal number of iterations that had a cross validation error lower than the PSTHs.

Data normalization and plotting

Color-coded maps and average PSTHs across neurons were constructed with 20ms- and 2ms-bins. Prior to averaging, the firing rate of each neuron during each bin was z-score-transformed: $(F_i - F_{\text{mean}})/F_{\text{sd}}$ where F_i is the firing rate of the i^{th} bin of the PSTH, and F_{mean} and F_{sd} are, respectively, the mean and the SD of the firing rate during the 10 s preceding stimulus onset. Smoothing (lowess method, span=4) was used only for display purposes.

Statistical analyses

We sought to compare the trials to which the animal engaged in reward-seeking with those it did not. Thus, we selected the sessions containing at least 20 trials of each type to conduct reliable analysis of the neuronal data. For behavioral analyses, the primary dependent variables were the percentage of responding to the stimulus

and the latency to lever-press after the presentation of the stimulus.

For electrophysiological data, the primary

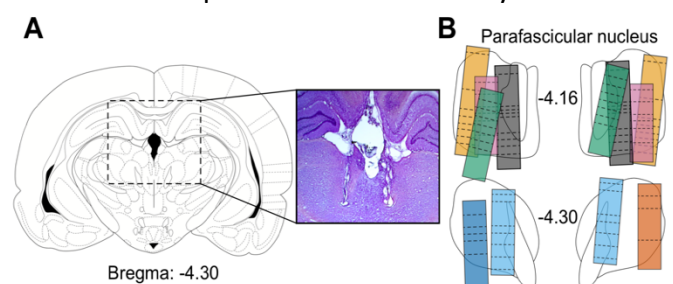
Fig.1. Histology and electrode path reconstruction.

A. Schematic diagram of a rat brain coronal section and representative electrode bundle track located in the Pf. **B.** Histological reconstruction of the electrodes bundle placements in the Pf. Boxes represent the approximate extent of recording locations in the 7 animals (color coded). Dotted line corresponds to the depth recording sessions

dependent variables were the basal firing rate, the mean z-score normalized firing (0-100 ms post-stimulus and -500 to 1000 ms around lever-presses and reward collection), the onset latency and the durations of the responses. These dependent variables were analyzed with paired, unpaired t-tests or ANOVAs. We appropriate, a Bonferroni test was used to conduct post-hoc comparisons. Proportions were analyzed with χ^2 tests and distributions with Kolmogorov-Smirnov tests. All results were considered significant at $p < 0.05$.

Histology

Animals were deeply anesthetized with a solution of pentobarbital (Euthasol, 140 mg/kg). A local anesthesia was performed on the thorax in the incision site (Lurocaine 10 mg/kg). Each electrodes site was labeled by passing a DC current of 20 μA for 7 s. Rats were perfused intracardially with



phosphate buffered saline following by 10 % formalin solution. Brains were removed, post-fixed in 10 % formalin and placed in 30 % sucrose for 3 days. Brains were sectioned at 40 μm on a cryostat and

slices were stained with cresyl violet. Reconstruction of the trajectory of the electrodes was made based on the final location of recording site.

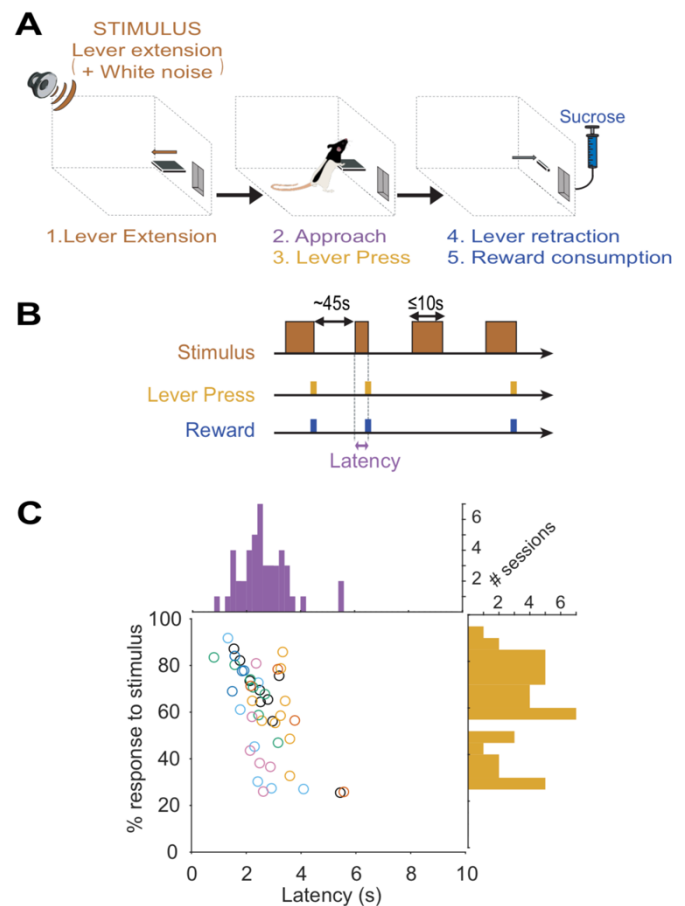
RESULTS

Behavioral analysis

Rats were run in a stimulus-driven FR1 task where a 300ms-auditory stimulus (white noise) was presented unexpectedly (in average every 45 s) in conjunction with the extension of a lever lasting up to 10 s. A lever-press triggered the immediate delivery of a 10 % sucrose reward in an adjacent receptacle and the retraction of the lever (Fig. 1A, B). We sought to analyze neuronal activity when the rats attended to the stimulus and when they did not. In order to obtain a sufficient number of trials of each type, we ran 3-hour long sessions. For all rats, the percentage of lever-pressing in response to the reward-predictive stimulus and the latency were variable across sessions (5 to 9 sessions per rat for 7 rats, total of 46 sessions Fig. 1C). Overall, the mean percentage of responding $60.9 \pm 2.8 \%$ with an average stimulus-lever-press latency of 2.64 ± 0.14 s.

Basic electrophysiological properties of Pf neurons.

We recorded single unit activity of 399 Pf neurons (see Fig. 2 for histological reconstruction of the electrode tracks). We first conducted analyses of their responses to the different events on the trials the animals responded to the stimulus by lever-pressing and collecting the reward (Fig. 3). We found that the majority of neurons were modulated by the different events with more excitations than inhibitions (254 and 88 neurons, respectively, $\chi^2=141$, $P<0.0001$). The



excitations evoked by the stimulus were less frequent than those evoked by the

Fig.2. Behavioral performance in the stimulus-driven reward seeking task.

A. Task diagram showing the sequence of events during one trial. **B.** Temporal structure of the task. **C.** Individual percentage of responses and latencies for all sessions ($n=46$). Animals ($n=7$) are color-coded. Histograms represent the distributions of the percentage of responses (yellow) and latencies (purple).

lever-presses or the rewards (155, 229 and 228 neurons, respectively, $\chi^2=27.9.0$, $P<0.0001$, Fig. 3A) and the majority of neurons were excited to more than one event (Fig. 3B). Inhibitory responses evoked by stimuli were also less frequent than those evoked by lever-presses or rewards (24, 82 and 78 neurons,

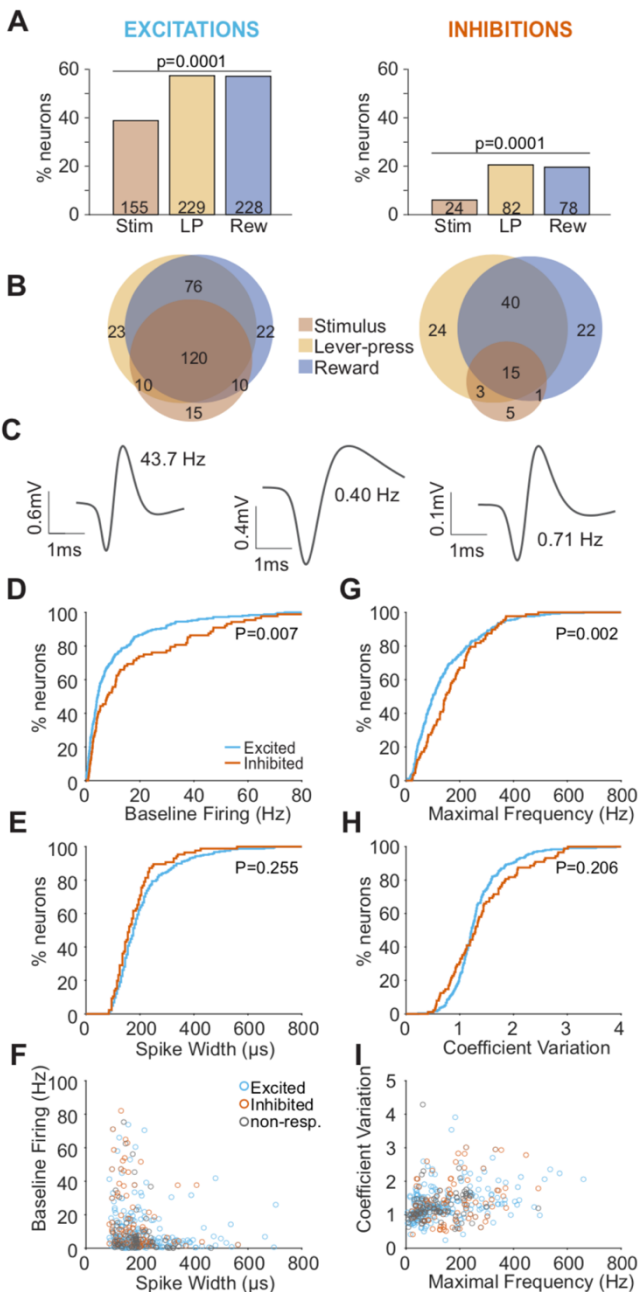
respectively, $\chi^2=44.2$, $P<0.0001$, Fig. 3A). The inhibitory responses to the different events showed less overlap than excitatory responses ($\chi^2=37.2$, $P<0.0001$, Fig. 3B). Across the population, we observed neurons with different waveform profiles and firing properties during the baseline period (i.e. 10 s preceding stimulus onset, Fig. 3C). We analyzed separately the neurons excited or inhibited by task events. Event-excited neurons had an overall lower baseline firing rate (Kolmogorov-Smirnov test, $KS=0.203$, $P=0.007$, Fig. 3D) and a lower maximal frequency (measured by averaging the top 5% of instantaneous

Fig. 3. Electrophysiological characteristics of Pf neurons excited and inhibited by the different task events.

A. Percentage of neurons excited (*left*) and inhibited (*right*) by the different events of the task (stimulus, lever press, reward). Excitation and inhibition are detected by a significant difference between basal firing and 0 to 250ms after the stimulus, -1000 to 500ms around lever-presses and reward delivery. **B.** Venn diagram showing the proportion of neurons excited (*left*) and inhibited (*right*) by the different task events. **C.** Example of three representative waveform recorded in the Pf with their basal firing rate during the baseline period. **D.** Cumulative percentage of basal firing rate of task-excited (blue) and task-inhibited (red) neurons. **E.** Cumulative percentage of spike widths. **G.** Cumulative percentage of maximal frequencies. **H.** Cumulative percentage of the coefficients of variation. **F.** Basal firing rate plotted against spike width for individual neurons (gray dots indicate non-responsive neurons). **I.** Coefficient of variations plotted against the maximal frequencies for individual neurons.

frequencies, $KS=0.223$, $P=0.002$, Fig. 3G) than event-inhibited neurons. The distributions of spike widths and coefficients of variations were similar between excited and inhibited neurons ($KS=0.125$, $P=0.255$, $KS=0.130$, $P=0.206$, respectively, Fig. 3E, H). When these variables were plotted against each other, event-excited and inhibited neurons strongly overlapped and it did not allow to isolate excited from inhibited neurons based on these different properties (Fig. 3F, I). We conducted similar analyses on excited and inhibited neurons separately for each event and obtained similar results (data not shown). Taken together, these results indicate that even if excited and inhibited neurons had different properties, it was insufficient to separate them.

Pf neuronal responses to task events



We then analyzed the temporal dynamics and magnitudes of these different event responses. We observed neuronal responses lasting several seconds. But at the behavioral level, the stimulus, lever-presses and reward collections occur in close temporal proximity, often with smaller latencies than the duration of the responses. PSTHs constructed around each of these events can potentially be distorted by the presence of the other events that are correlated with each other in time. Thus, PSTHs do not allow one to accurately account for the neuronal responses to each individual event. To circumvent this issue, we used an iterative deconvolution method that takes advantage of the trial-to-trial variability in the temporal relationship between the different events to parse out the neuronal responses of each individual event from the PSTHs (Ghazizadeh et al., 2010). For each neuron, we deconvolved single-event responses by using the optimal number of iterations that had a cross-validation error lower than the PSTHs (5.2 ± 0.2 iterations for the entire dataset Fig. 4).

The analysis of raw PSTH aligned to the stimulus revealed that excitatory responses occur at a stereotypical latency (58 ± 4 ms, Fig. 4A-D) with variable durations (1.57 ± 0.17 s, Fig. 4E). The removal of the contribution of neighboring events by deconvolution had no effect on the onset latency distribution of stimulus-evoked excitations ($KS=0.147$, $P=0.09$) but strongly decreased durations ($KS=0.278$, $P=3.4 \times 10^{-5}$).

With raw PSTH, most lever-press-evoked excitations emerged before the occurrence of the event (-0.830 ± 0.05 s) and lasted up to 4 s (1.26 ± 0.11 s, Fig. 4A-E). Reward-evoked excitations occurred even earlier (-1.36 ± 0.04 s) and lasted in average 1.18 ± 0.10 s. Deconvolution significantly shifted lever-press- and reward-evoked excitations closer to the event ($KS=0.226$, $P=4.3 \times 10^{-5}$ and $KS=0.382$, $P=3.0 \times 10^{-13}$,

respectively, Fig. 4D) and considerably shortened their durations ($KS=0.25$, $P=3.3 \times 10^{-6}$ and $KS=0.26$, $P=1.8 \times 10^{-6}$, respectively, Fig. 4E).

The analysis of the magnitude of evoked responses (Fig. 4F) revealed a strong influence of the event considered (2-way repeated measures ANOVA, Event effect, $F(2,606)=123.6$, $P=9 \times 10^{-46}$) and of the deconvolution (Deconvolution effect, $F(1,606)=355$, $P=1.1 \times 10^{-62}$) but no significant interaction (Event $\times$ Deconvolution, $F(2,602)=2.34$, $P=0.097$).

Stimuli-evoked excitations were 3 times significantly larger than those evoked by lever-presses and rewards (Bonferroni test on Event effect, $P=2 \times 10^{-38}$ and $P=8 \times 10^{-39}$, respectively). Lever-press- and reward-evoked excitations did not differ (Bonferroni test, $P=1$).

Inhibitions analyzed on raw PSTHs shared many similarities with excitations, but deconvolution had less effect, suggesting that these responses were more temporally associated with the behavioral events (Fig. 5). Stimulus-evoked inhibitory responses occurred at 85 ± 9 ms (non-significantly different from excitations, $KS=0.264$, $P=0.09$) and lasted 1.38 ± 0.63 s (significantly shorter than excitations, $KS=0.335$, $P=0.0014$). Deconvolution had no effect on these measures ($KS=0.175$, $P=0.85$ and $KS=0.25$, $P=0.44$, respectively, Fig. 5A-E).

Inhibitions to lever-presses and rewards preceded the events for most neurons (-0.56 ± 0.09 s and -0.82 ± 0.10 s, respectively) and deconvolution had no effect ($KS=0.180$, $P=0.17$ and $KS=0.21$, $P=0.14$, respectively). We observed a strong trend toward a reduction of the duration of lever-press-evoked inhibitions by deconvolution ($KS=0.22$, $P=0.053$). Reward-evoked inhibitions were reduced in duration ($KS=0.312$, $P=0.006$).

The magnitude of inhibitory responses (Fig. 5F) depended on the event considered (2-way repeated measures ANOVA, Event

effect, $F_{2,181}=12.44$, $P=8.688 \times 10^{-6}$) and the deconvolution (Deconvolution effect,

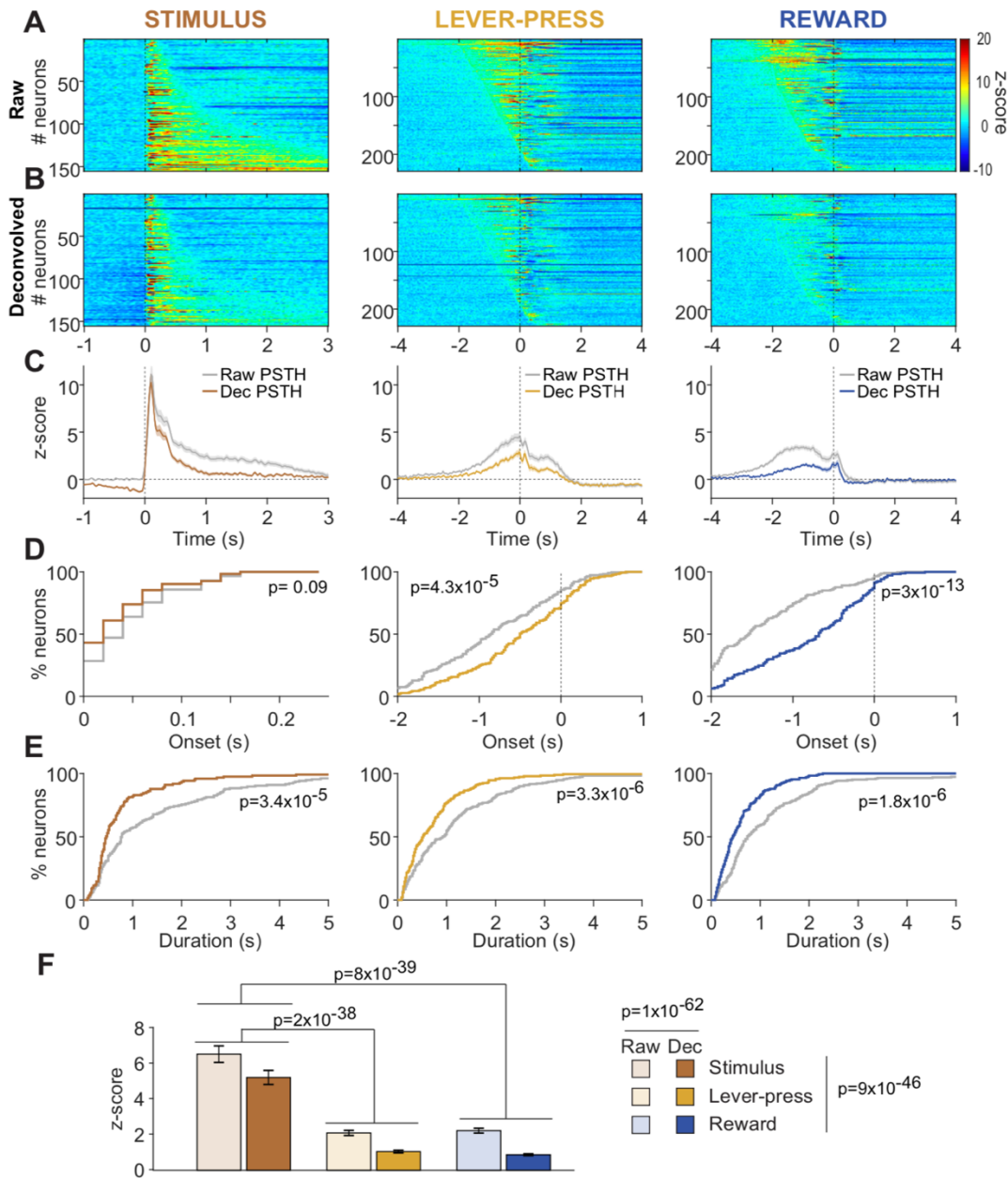


Fig. 4. Pf neural excitations to the stimulus, the lever press and the reward consumption. **A.** Heat-maps represent color-coded PSTHs showing neurons excited to the stimulus (left), lever-press (middle) and reward deliveries (right). Each row represents the PSTH of an individual neuron aligned to the event considered. Colors indicate the z-score-normalized firing rate; hot colors represent excitation ($z\text{-score} > 0$), cool colors represent inhibition ($z\text{-score} < 0$). Data are plotted with smoothed 20 ms-time-bins and neurons are sorted by excitation durations for stimuli responses and onset latencies for lever-press and reward responses. **B.** Heat-maps represent deconvolved PSTH of the same neurons represented in A. **C.** Average responses for the neurons showed in A and B. The gray trace corresponds to raw PSTHs. The brown, orange and blue traces correspond to the deconvolved PSTHs to the stimulus, lever-press and reward delivery, respectively. **D.** Cumulative percentage of excitation onset latencies for raw and deconvolved responses. **E.** Cumulative percentage of excitation response durations. **F.** Average z-scores of excited neurons for raw and deconvolved responses to the stimulus, lever-press and reward deliveries.

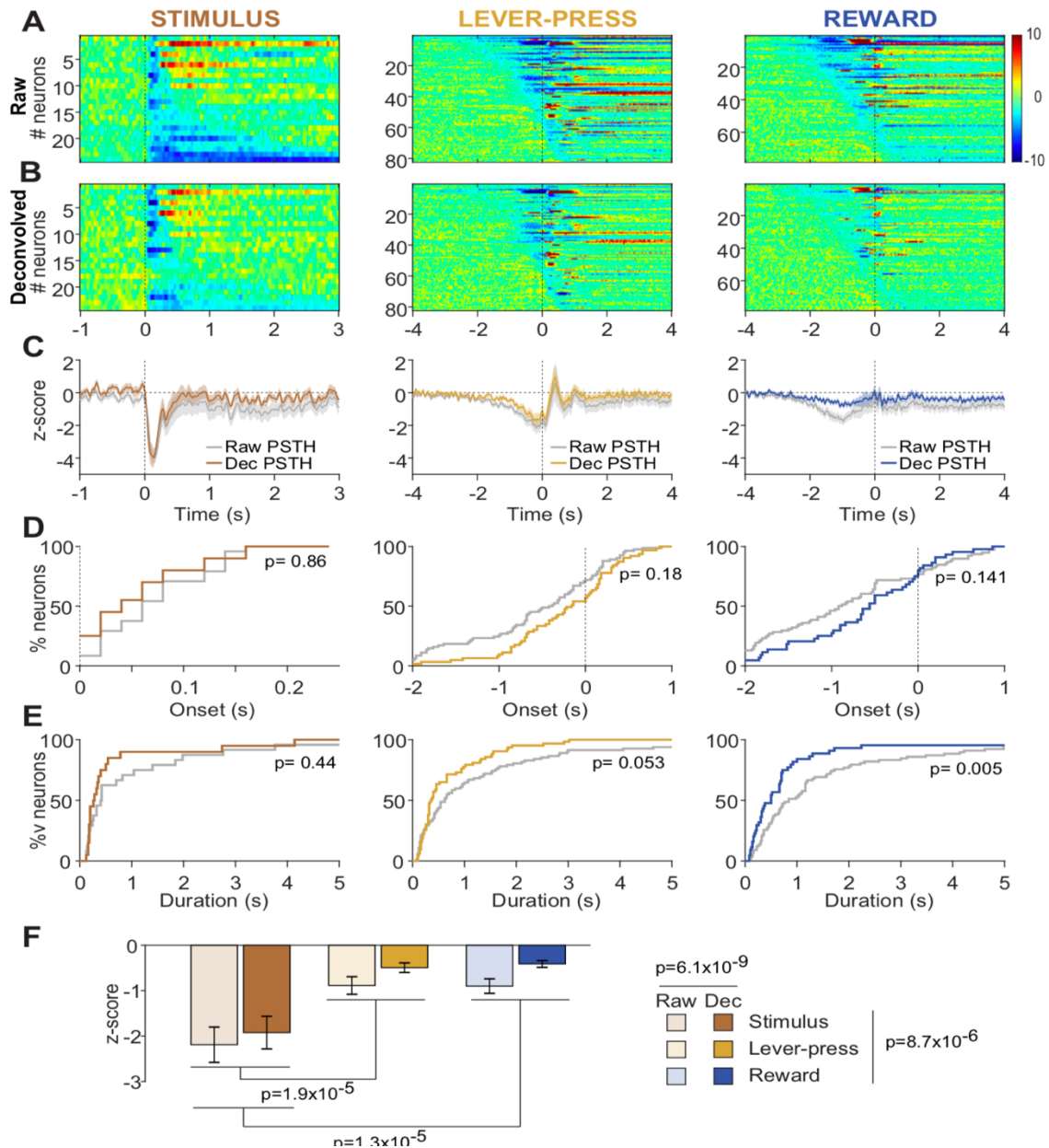


Fig. 5. Pf neural inhibitions to the stimulus, the lever press and the reward delivery.

A. Heat-maps represent color-coded PSTHs showing neurons inhibited to the stimulus (*left*), lever-press (*middle*) and reward deliveries (*right*). Each row represents the PSTH an individual neuron aligned to the event considered. Colors indicate the z-score-normalized firing rate; hot colors represent excitation (z-score > 0), cool colors represent inhibition (z-score < 0). Data are plotted with smoothed 20 ms-time-bins and neurons are sorted by excitation durations for stimuli responses and onset latencies for lever-press and reward responses. **B.** Heat-maps represents deconvolved PSTH of the same neurons represented in A. **C.** Average responses for the neurons showed in A and B. The gray trace corresponds to raw PSTHs. The brown, orange and blue traces correspond to the deconvolved PSTHs to the stimulus, lever-press and reward delivery, respectively. **D.** Cumulative percentage of excitation onset latencies for raw and deconvolved responses. **E.** Cumulative percentage of excitation response durations. **F.** Average z-scores of inhibited neurons for raw and deconvolved responses to the stimulus, lever-press and reward deliveries.

$F_{1,181}=21.72$, $P=6.09 \times 10^{-6}$) but we found no significant interaction (Event $\times$ Deconvolution, $F_{2,181}=0.53$, $P=0.585$). Inhibitions to the stimulus were larger than those to the lever presses and rewards (Bonferroni test on Event effect, $P=1.9 \times 10^{-5}$ and $P=1.3 \times 10^{-5}$, respectively). Lever-press- and reward-evoked excitations did not differ (Bonferroni test, $P=1$). Together, these results indicate that Pf neurons respond strongly by excitations and inhibitions to reward-predictive stimuli and that they are active in anticipations of actions.

Modulation of stimulus-evoked responses by the motivational state.

Our data showed that Pf neurons are strongly activated by stimuli when the rats engage in reward-seeking. We then sought to decipher whether stimuli-evoked neuronal modulations depended on the motivational state. We took advantage of the fact that long sessions produce enough trials in which the rats engaged in reward-seeking in response to the stimulus (attended trials) and others in which they did not (unattended trials, Fig. 6). Visual inspection of the data revealed very brisk excitations leading us to use a higher time resolution (2 ms) and a shorter response detection requirement (4 ms). Because of the short latency of these responses that certainly preceded locomotor onset to the stimulus (McGinty et al., 2013), we analyzed neuronal activity on raw and not deconvolved PSTHs. We observed a first population of 62 (15.5%) neurons with a higher phasic activation in response to attended than unattended stimuli (paired t-test, $t_{61}=7.09$, $p=1.63 \times 10^{-9}$, Fig. 6A, B). We named these neurons MOTIV + because their activation to the stimulus reflects the animal's motivation to engage in the task. We also found a second

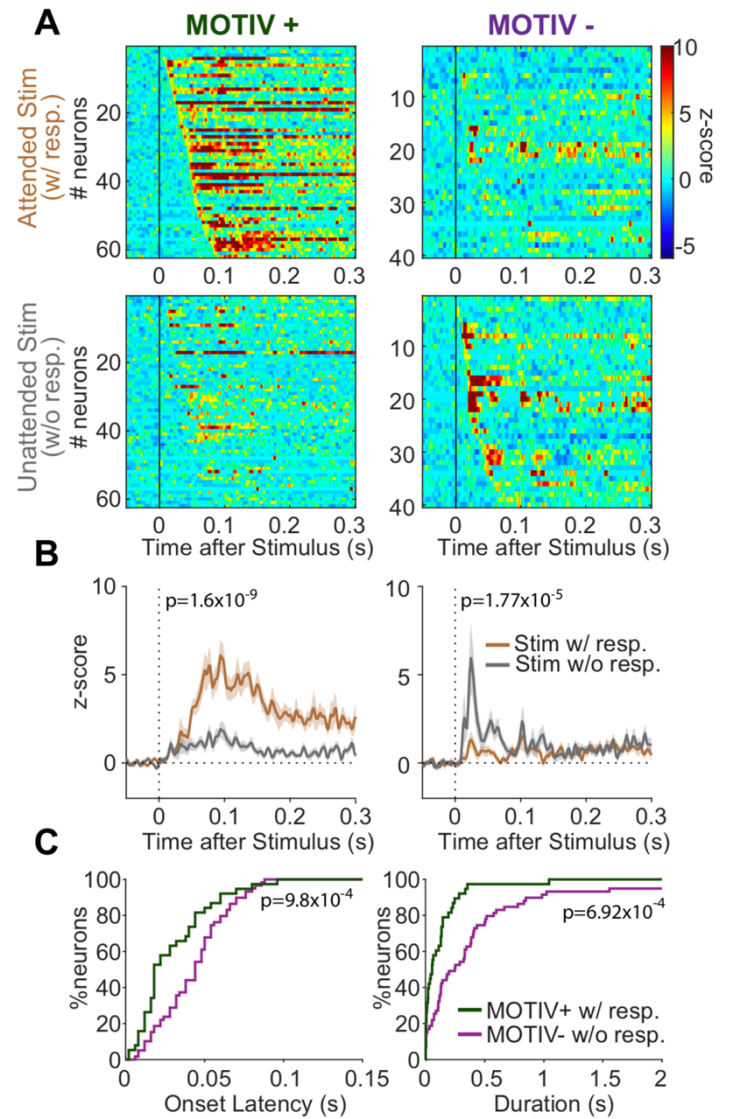


Fig. 6. Pf neuronal excitations to the stimulus depend on whether the animal engages in reward-seeking.

A. Heatmaps showing stimuli-evoked excitations of neurons on trials the animals engaged in reward-seeking (*top*) and when they did not (*bottom*) for MOTIV+ (*left*) and MOTIV- (*right*) neurons. Neurons are sorted by onset latencies. Raw PSTHs are plotted with 2 ms-time-bins. **B.** Average PSTHs for MOTIV + and MOTIV- neurons for attended (brown) and unattended (gray) stimuli. **C.** (*Left*) Cumulative percentage of excitation latencies (*left*) and durations (*purple*) for MOTIV + (green) and MOTIV- (purple) neurons.

population of 40 neurons (10%) that displayed an opposite pattern: they were more intensively excited to unattended than attended stimuli (MOTIV- neurons,

paired t-test, $t_{39}=-4.89$, $P=1.77 \times 10^{-5}$, Fig. 6A, B). The remaining neurons ($n=160$) did not respond differently to the stimuli in attended and unattended trials.

The analysis of the response profile dynamics revealed that MOTIV- neurons were excited at a considerably shorter onset latency than MOTIV+ neurons (30.4 ± 3.6 ms and 44.2 ± 2.8 ms, respectively, $KS=0.394$, $P=9.81 \times 10^{-4}$, Fig. 6C). The excitations of MOTIV- neurons to unattended stimuli was also considerably shorter than the excitation of MOTIV+ neurons to attended stimuli (117 ± 29 ms and 436 ± 87 ms, respectively, $KS=0.403$, $P=6.92 \times 10^{-4}$, Fig. 6C).

We conducted a similar analysis on stimuli-inhibited neurons on 20 ms-time-based PSTHs (Fig. 7) and found 21 MOTIV+ and 3 MOTIV- neurons. MOTIV+ neurons were more inhibited to attended than unattended stimuli (paired t-test, $t_{20}=-5.718$, $p=1.35 \times 10^{-5}$). The onset latency to attended stimuli was 78 ± 11 ms and lasted 535 ± 132 ms. Given the low number of MOTIV- neurons, we did not conduct any comparison.

DISCUSSION

We sought to characterize the electrophysiological activity of Pf neurons in rats performing a stimulus-driven reward-seeking task. We show that most Pf neurons respond to the different task events with a higher proportion of excitations than inhibitions. The waveform and discharge properties were not predictive of their excited or inhibited responses to task events. Stimuli evoked larger responses than the actions of lever-pressing and collecting the rewards. The most striking finding was that excitations to stimuli depended on whether the animal later engaged in reward-seeking.

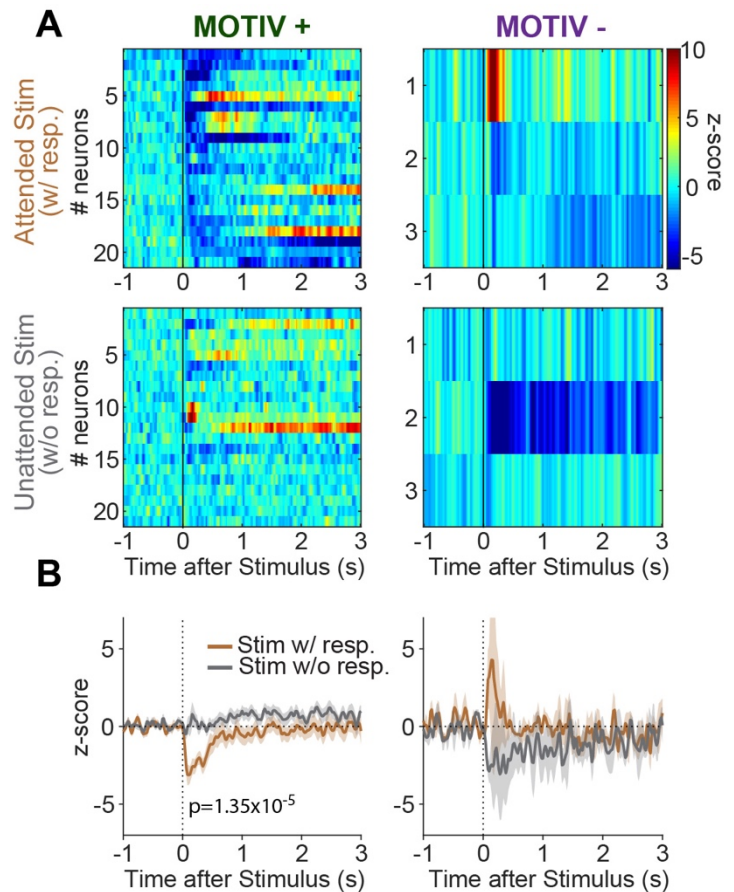


Fig.7 Pf neuronal inhibitions to the stimulus depends on whether the animal engages in reward-seeking only for MOTIV+.

A. Heatmaps showing stimuli-evoked inhibitions of neurons on trials the animals engaged in reward-seeking (*top*) and when they did not (*bottom*) for MOTIV+ (*left*) and MOTIV- (*right*) neurons. Neurons are sorted by onset latencies. Raw PSTHs are plotted with 2 ms-time-bins. **B.** Average PSTHs for MOTIV+ and MOTIV- neurons for attended (brown) and unattended (gray) stimuli. **C.** (*Left*) Cumulative percentage of excitation latencies (*left*) and durations (*purple*) for MOTIV+ (green) and MOTIV- (purple) neurons.

Basic electrophysiological properties of Pf neurons

Pf neurons have traditionally been identified as a homogeneous population of long-range projection glutamatergic neurons (Wilson et al., 1983; Mouroux and

Féger, 1993; Smith et al., 2004). However, several studies have now revealed different Pf subtypes with distinct morphological and electrophysiological signatures. Neurons with bushy dendritic trees or diffuse minimally branching dendrites show brief or long after-hyperpolarization, respectively leading to different abilities to sustain high frequency firing (Beatty et al., 2009; Mendez-Rodriguez et al., 2021). Furthermore, a recent study found that the mouse caudal Pf contains a small but significant proportions of GABA neurons intermingled with glutamate neurons (Chen et al., 2020). *In vitro*, GABA neurons displayed short action potential durations and higher discharge rates induced by current injections than glutamate neurons. To our knowledge, no studies have reported the presence of GABA neurons in rats. In light of these heterogeneous Pf neuron types, we analyzed the basic electrophysiological properties of the neurons recorded extracellularly during the baseline period, when no task events were presented. The firing characteristics were assessed by measuring the basal firing rate and the maximal frequency reached as an index of their bursting abilities. Indeed, bushy neurons were reported to have higher maximal discharge rates and burstiness because of their shorter after-hyperpolarization (Beatty et al., 2009; Mendez-Rodriguez et al., 2021). We did find that all the parameters studied were dispersed but when plotted against each other, they strongly overlapped and we could not determine criteria to cluster different populations.

Because we found neurons excited and inhibited to different task events, we sought to determine whether these profiles mapped with their basic electrophysiological properties. We did find that inhibited neurons had significantly higher basal firing rates and

shorter spike widths. But here too, these differences were not sufficient to identify excited or inhibited neurons based on their basal firing properties.

Pf neurons are activated during the behavioral approach

We found a very high prevalence of neurons modulated by task events with a strong bias toward excitations. The stimuli clearly evoked the strongest responses, for both excited and inhibited neurons. This effect is certainly related to the temporal unpredictability of stimuli presentations and their association with rewards that have both been shown to potentiate the magnitude of excitations in the primate CM/Pf (Matsumoto et al., 2001; Minamimoto and Kimura, 2002). We found that stimuli-evoked responses occurred at a relatively constant latency with large variations in their duration. In many cases, we observed that excitations persisted until the rat lever-pressed. The long sessions introduced a large variability in the response latency within and between sessions that likely explained the variability in the durations of excitations. Deconvolution allows to isolate neuronal activity time-locked to the behavioral event considered by removing the contribution of neighboring events (Ghazizadeh et al., 2010; Ambroggi et al., 2011). The fact that deconvolution shortened stimulus- and action-evoked excitations suggests that the behavioral approach by itself activated Pf neurons. Interestingly, such pattern of anticipatory activity seems to be found in both primates and mice (Minamimoto et al., 2014; Díaz-Hernández et al., 2018). In a task where monkeys have to perform specific actions in response to instructive stimuli, the excitation of the classical long-latency facilitation (LLF) neurons recorded in CM appeared more strongly correlated with the timing of the required action than the

instructive stimulus directing it (Minamimoto et al., 2014). Furthermore, a local inactivation of the CM with muscimol decreased the number of licks in a pavlovian task (Matsumoto et al., 2001), confirming the contribution of LLF activity on behavioral responding. In mice running a fixed-ratio schedule 8 task, where no explicit stimuli were presented, Pf neurons also displayed an excitation that preceded the first lever-press and that was shown to be necessary. Indeed, an optogenetic inhibition of striatum-projecting Pf neurons increased the latency to re-engage in a trial without affecting the repeated motor sequence of lever-pressing (Díaz-Hernández et al., 2018). Altogether, these results indicate that the excitation of Pf neurons during the behavioral approach is causal.

Influence of the motivational state on Pf responses to incentive stimuli

The use of long sessions allowed to analyze the Pf neuronal activity in response to stimuli predicting the same rewards while rats were in different motivational states. We compared the trials to which the animal attended to the stimulus by engaging in the behavioral response (and thus obtaining the reward) and those they did not. The absence of engagement on unattended trials was unlikely due to a failure in perceiving the stimulus that was highly salient (80 dB white noise coupled to the visual extension of the lever) and long lasting (up to 10 s). The fact that we identified a population of neurons that was more excited on unattended trial indicates an active process and strongly advise against the hypothesis that rats did not perceive the stimulus on unattended trials. Most likely, the absence of responding was caused by the fact that at certain times, animals in these long sessions valued other activities (e.g. grooming, exploring) more than reward-seeking.

MOTIV+ neurons exhibited either excitations or inhibitions to the attended stimuli. In a similar task, locomotion onset has been reported to start ~250ms after a reward-predictive stimulus, indicating that the initial component of the responses of MOTIV+ neurons was not driven by movements themselves (McGinty et al., 2013) but could participate in their initiation. It seems unlikely that MOTIV+ neurons are homolog to primate LLF neurons for two reasons. First, LLF neurons usually have a biphasic response with an inhibition preceding the excitation (Matsumoto et al., 2001) which we did not observe in MOTIV+ neurons. Second, the amplitude of the excitatory component of LLF neurons is inversely correlated with the reaction time on a trial-to-trial basis (Minamimoto et al., 2014). We did not conduct such analysis but the stronger response to attended stimuli compared to unattended stimuli is diametrically opposed to this observation. Thus, the MOTIV+ profile reported in this study does not seem to match LLF activity or any other reported in primates that we are aware of. MOTIV- neurons had a stereotyped response with excitations starting as early as 6 ms after stimulus onset and lasting less than 100ms. Yet, these brisk responses were associated with the absence of behavioral responding in the next 10 s. These data provide further evidence that the Pf carries an important attentional function (Minamimoto and Kimura, 2002; Minamimoto et al., 2009; Redgrave et al., 2011; Smith et al., 2011) by gathering low level sensory information that may arise from the deep layers of the superior colliculi and/or the pedunculo-pontine nucleus (Paré et al., 1988; Krauthamer et al., 1992; Krout et al., 2001). MOTIV- neurons shared properties with short-latency facilitation neurons (SLF) recorded in the primate Pf (Matsumoto et al., 2001). But importantly, the early and transient firing of MOTIV- neurons manifested when

the rat's attention was directed *away* from the stimulus. To the contrary, Pf recordings and inactivations in monkeys during a countermanding task provided evidence that SLF neurons participate in the direction of attention *toward* stimuli (Minamimoto and Kimura, 2002). This apparent discrepancy could relate to different functions carried by Pf neurons in different species. Another major distinction lies in the characteristic of the stimuli used. Minamimoto and Kimura (2002) presented temporally predictable stimuli that provided instruction to the monkeys about the direction of the saccade to be rewarded. In our study, we used stimuli that were presented unexpectedly and incentivized the rats to switch from their current activity to reward-seeking by engaging in a specific action during a 10 s-time window. Thus, the Pf could subserve different roles for instructive and incentive stimuli as we previously showed for NAc neurons (Sicre et al., 2020).

The excitations of MOTIV- neurons could participate in the process of not engaging in action in response to the incentive stimulus through the dense Pf projection to the striatal complex (Van der Werf et al., 2002). As opposed to other thalamic nuclei, the Pf preferentially synapses on cholinergic interneurons (CINs) (Lapper and Bolam, 1992; Sidibé and Smith, 1999; Raju et al., 2006; Doig et al., 2014) that exert a strong inhibitory control on the activity of medium spiny projection neurons (MSNs) (Witten et al., 2010) through different GABA interneuron subtypes (English et al., 2012; Assous et al., 2017; Assous and Tepper, 2018). We recently reported that NAc Core CINs were also more active in response to unattended than attended incentive stimuli (Sicre et al., 2020). The short latencies observed in CINs suggest that they could be driven by MOTIV- Pf neurons.

Excitations of NAc Core MSNs evoked by incentive stimuli are necessary for rats to engage in action (Ambroggi et al., 2011)

and depend on ventral tegmental area (Yun et al., 2004), basolateral amygdala (Ambroggi et al., 2008) and paraventricular (Meffre et al., 2019) inputs. Together, our recent work suggests a circuit able to repress the activation of NAc Core MSNs to incentive stimuli by these inputs when the animal is not willing to engage in action through the activation of CINs driven by Pf MOTIV- neurons. This circuit may allow to dynamically filter which predictive information is able to control NAc Core MSNs and thus suggest an attentional process directed toward the motivational system.

REFERENCE

- Alexander G (1986) Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357–381 Available at: www.annualreviews.org [Accessed October 2, 2018].
- Ambroggi F, Ghazizadeh A, Nicola SM, Fields HL (2011) Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition. *J Neurosci* 31:6820–6830.
- Ariens-Kappers C, Huber G, Crosby E (1936) *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man* (Macmillan, ed). New York, NY.
- Beatty JA, Sylwestrak EL, Cox CL (2009) Two distinct populations of projection neurons in the rat lateral parafascicular thalamic nucleus and their cholinergic responsiveness. *Neuroscience* 162:155–173 Available at:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.043>.
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1990) Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J Comp Neurol* 299:187–228 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2172326>.
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1991) Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 42:73–102 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713657>.
- Bradfield LA, Bertran-Gonzalez J, Chieng B, Balleine BW (2013) The Thalamostriatal Pathway and Cholinergic Control of Goal-Directed Action: Interlacing New with Existing Learning in the Striatum. *Neuron* 79:153–166 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.039>.
- Butler AB (1994) The evolution of the dorsal thalamus of jawed vertebrates, including mammals: Cladistic analysis and a new hypothesis. *Brain Res Rev* 19:29–65.
- Díaz-Hernández E, Contreras-López R, Sánchez-Fuentes A, Rodríguez-Sibrián L, Ramírez-Jarquín JO, Tecuapetla F (2018) The Thalamostriatal Projections Contribute to the Initiation and Execution of a Sequence of Movements. *Neuron* 100:739–752.e5 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.052> [Accessed December 10, 2019].
- Ding JB, Guzman JN, Peterson JD, Goldberg JA, Surmeier DJ (2010) Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron* 67:294–307 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4085694&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed July 11, 2014].
- Do-Monte FH, Minier-Toribio A, Quiñones-Laracuente K, Medina-Colón EM, Quirk GJ (2017) Thalamic Regulation of Sucrose Seeking during Unexpected Reward Omission. *Neuron* 94:388–400.e4.
- Doig NM, Magill PJ, Apicella P, Bolam JP, Sharott A (2014) Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholinergic interneurons to motivationally salient stimuli. *J Neurosci* 34:3101–3117 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/34/8/3101.full>.
- du Hoffmann J, Kim JJ, Nicola SM (2011) An inexpensive drivable cannulated microelectrode array for simultaneous unit recording and drug infusion in the same brain nucleus of behaving rats. *J Neurophysiol* 106:1054–1064 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3154832&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed September 16, 2014].
- English DF, Ibanez-Sandoval O, Stark E, Tecuapetla F, Buzsáki G, Deisseroth K, Tepper JM, Koos T (2012) GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nat Neurosci* 15:123–130 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3245803&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed July 17, 2014].
- Ghazizadeh A, Fields HL, Ambroggi F (2010) Isolating event-related neuronal responses by deconvolution. *J Neurophysiol* 104:1790–1802.
- Groenewegen HJ, Berendse HW (1994) The specificity of the “nonspecific” midline and intralaminar thalamic

- nuclei. *Trends Neurosci* 17:52–57.
- Hamlin AS, Clemens KJ, Choi E a, McNally GP (2009) Paraventricular thalamus mediates context-induced reinstatement (renewal) of extinguished reward seeking. *Eur J Neurosci* 29:802–812 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200064> [Accessed September 16, 2014].
- Hikosaka O, Kim HF, Yasuda M, Yamamoto S (2014) Basal Ganglia Circuits for Reward Value–Guided Behavior. *Annu Rev Neurosci* 37:289–306 Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-071013-013924> [Accessed January 2, 2019].
- James MH, Charnley JL, Levi EM, Jones E, Yeoh JW, Smith DW, Dayas C V (2011) Orexin-1 receptor signalling within the ventral tegmental area, but not the paraventricular thalamus, is critical to regulating cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:684–690 Available at: <https://academic.oup.com/ijnp/article-abstract/14/5/684/721873> [Accessed June 8, 2019].
- Jones EG, Leavitt RY (1974) Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J Comp Neurol* 154:349–377.
- Kimura M, Minamimoto T, Matsumoto N, Hori Y (2004) Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neurosci Res* 48:355–360 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041188> [Accessed September 16, 2014].
- Mandelbaum G, Taranda J, Haynes TM, Hochbaum DR, Huang KW, Hyun M, Umadevi Venkataraju K, Straub C, Wang W, Robertson K, Osten P, Sabatini BL (2019) Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus. *Neuron* 102:636–652.e7 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.035> [Accessed December 10, 2019].
- Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol* 85:960–976 Available at: www.jn.physiology.org.
- McGinty VB, Lardeux S, Taha SA, Kim JJ, Nicola SM (2013) Invigoration of reward seeking by cue and proximity encoding in the nucleus accumbens. *Neuron* 78:910–922 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.010>.
- McHaffie JG, Stanford TR, Stein BE, Coizet V, Redgrave P (2005) Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci* 28:401–407.
- Meffre J, Sicre M, Diarra M, Marchessaux F, Paleressompoulle D, Ambroggi F (2019) Orexin in the Posterior Paraventricular Thalamus Mediates Hunger-Related Signals in the Nucleus Accumbens Core. *Curr Biol* 29:3298–3306.e4 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31543448> [Accessed October 17, 2019].
- Mendez-Rodriguez BS, Arias-Garcia MA, Tapia D, Laville A, Bargas J, Galarraga E (2021) Firing Differences Between Adult Intralaminar Thalamo-striatal Neurons. *Neuroscience* Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.032> [Accessed February 3, 2021].
- Minamimoto T, Hori Y, Kimura M (2005) Neuroscience: Complementary process to response bias in the

- centromedian nucleus of the thalamus. *Science* (80-) 308:1798–1801.
- Minamimoto T, Hori Y, Yamanaka K, Kimura M (2014) Neural signal for counteracting pre-action bias in the centromedian thalamic nucleus. *Front Syst Neurosci* 8 Available at: www.frontiersin.org.
- Minamimoto T, Kimura M (2002) Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J Neurophysiol* 87:3090–3101 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12037210>.
- Mouroux M, Féger J (1993) Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic. *Neuroreport* 4:613–615 Available at: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov/insb.bib.cnrs.fr/8102257/> [Accessed February 4, 2021].
- Redgrave P, Gurney K (2006) The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci* 7:967–975 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115078>.
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K (1999) The basal ganglia: A vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 89:1009–1023.
- Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds JNJ (2011) Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience* 198:138–151 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821101> [Accessed July 9, 2014].
- Rikhye R V, Wimmer RD, Halassa MM (2018) Toward an Integrative Theory of Thalamic Function. *Annu Rev Neurosci* 41:163–183 Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-> [Accessed December 31, 2019].
- Sicre M, Meffre J, Louber D, Ambroggi F (2020) The nucleus accumbens core is necessary for responding to incentive but not instructive stimuli. *J Neurosci* 40:1332–1343.
- Sirigu A, Duhamel JR (2016) Reward and decision processes in the brains of humans and nonhuman primates. *Dialogues Clin Neurosci* 18:45–53 Available at: www.dialogues-cns.org.
- Smith Y, Raju D V, Pare J-F, Sidibe M (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci* 27:520–527 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331233> [Accessed September 16, 2014].
- Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M (2011) Thalamic Contributions to Basal Ganglia-Related Behavioral Switching and Reinforcement. *J Neurosci* 31:16102–16106 Available at: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4634-11.2011>.
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423763>.
- Wilson CJ, Chang HT, Kitai ST (1983) Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Exp Brain Res* 51:217–226.

DISCUSSION

1. Discussion générale

Le NAc intègre des informations de natures très différentes. Comme nous l'avons vu précédemment, cette structure à la position stratégique a longtemps été englobée avec le reste du striatum comme un intégrateur d'informations à dominance corticale. Cette idée que les ganglions de la base s'inscrivent uniquement dans la continuité du traitement d'informations corticales est largement remis en cause aujourd'hui avec les données fonctionnelles montrant le rôle primordial joué par les afférences sous-corticales. Les ganglions de la base ont une origine phylogénétique antérieure au néocortex (Reiner et al., 1998), il est donc tout à fait logique qu'ils soient richement afférentés par de nombreuses structures sous-corticales en provenance de régions limbiques et thalamiques. Le rôle de ces afférences a fait l'objet d'intenses recherches ces dernières décennies. Les informations reçues et envoyées par le NAc semblent permettre l'émergence d'un signal motivationnel cohérent et approprié à une situation donnée. Un premier versant de ce travail de thèse a été d'étudier comment les informations extéroceptives (stimuli) sont encodées dans le NAc et comment elles vont permettre l'engagement dans l'action dans le but de satisfaire un besoin particulier.

1.1 Processus impliqués dans la tâche comportementale

En reprenant le déroulé temporel des tâches utilisées dans ce travail de thèse, il est possible de disséquer différents processus entrant en jeu séquentiellement. Nous pouvons diviser ces tâches en deux parties distinctes. Lorsque le stimulus incitatif apparaît, ce dernier produit un désir d'obtenir la récompense auquel il est associé et déclenche ainsi un comportement d'approche. Cette réaction semble se référer à des processus de type pavlovien (FIGURE.34). Historiquement, les réponses pavloviennes conditionnées faisaient référence à des réflexes, dans le sens où ce sont des réponses « non contrôlées » (ex. : salivation du chien lors de la présentation du stimulus conditionné). Dans le cas d'un comportement d'approche conditionné, les processus mis en jeu sont plus complexes

(voir 1.1.4. *Incentive motivation*). Dans un second temps, l'animal fournit une réponse

Tâche de recherche de récompense guidée par un stimuli

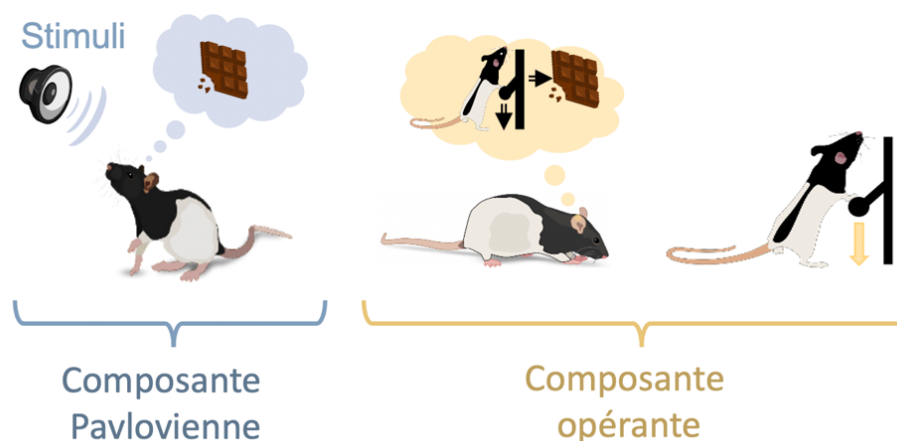


FIGURE.34 : Différentes composantes comportementales de la tâche de recherche de récompense guidée par un stimulus incitatif.

instrumentale. Comme nous l'avons vu en introduction, les réponses instrumentales font appel à des processus habituels ou dirigés vers un but. Dans le cas d'un comportement dirigé vers un but, la réponse est déclenchée par une représentation que l'animal se forme entre l'action instrumentale et sa conséquence (obtenir la récompense). À l'inverse, dans le cas d'un comportement habituel, la réponse est déclenchée de façon automatique par l'association entre la présence du levier et l'action. Pour les tâches faisant appel à des processus pavloviens, la même distinction existe. L'animal peut soit répondre de façon automatique au stimulus via une association stimulus-réponse, soit décider de s'engager dans la réponse en utilisant une représentation de l'association entre le stimulus et son action d'approche, qui n'est pas instrumentale.

Pour déterminer si un comportement est sous contrôle d'une représentation de la récompense, des tests de dévaluations ont été développés. Une fois l'animal entraîné dans la tâche, la récompense est dévaluée soit en l'associant à un malaise gastrique (par l'injection de chlorure de lithium par exemple), soit en la donnant *ad libitum*. Lors de la phase de test, les animaux effectuent la tâche et on détermine si la dévaluation réduit le nombre de réponses comportementales. Nous avons effectué ce test de dévaluation pour la tâche de recherche de récompense guidée par des stimuli (voir METHODE : FIGURE 29) et observé qu'elle faisait appel à une représentation de la récompense (ARTICLE.2 FIGURE 1.F). Notons que nous avons dévalué la récompense en donnant de la nourriture *ad libitum* dans la cage où les animaux

réalisent la tâche, car le contexte dans lequel la dévaluation est effectuée joue un rôle primordial (Parkes et al., 2016).

1.2 Manipulation pharmacologique du Core du Nac et intégration de stimuli aux propriétés différentes.

Dans une première étude, nous avons montré que des stimuli incitatifs et instructifs sont intégrés différemment par les neurones du NAcC. Mais aussi, que seule la réponse comportementale à des stimuli incitatifs est affectée par la perturbation pharmacologique de cette structure.

L'originalité de ce travail tient dans le fait que la même tâche comportementale utilise à la fois des stimuli incitatifs et instructifs. Les stimuli incitatifs encouragent l'animal à s'engager dans la tâche en l'informant qu'une récompense peut être obtenue si une action (ou une séquence d'action) apprise est réalisée. Une fois l'animal engagé, les stimuli instructifs l'informent de la consigne de réponse pour obtenir la récompense. Nous avons ainsi pu montrer que le blocage pharmacologique des récepteurs glutamatergiques AMPA/NMDA et du récepteur dopaminergique D1 dans le NAcC altère uniquement les réponses comportementales à la présentation de stimuli incitatifs. Ces résultats illustrent la nécessité d'une neurotransmission glutamatergique et dopaminergique fonctionnelle pour répondre à cette catégorie de stimulus. Toutefois, quand la tâche est initiée, l'animal effectue séquentiellement les autres actions jusqu'à l'obtention de la récompense. Ces données montrent que l'altération du fonctionnement du NAcC affecte la capacité des rats à attribuer un caractère incitant à certains stimuli tout en laissant intacte la compréhension des règles de réponse. Le NAcC semble construire, via ses afférences glutamatergiques et dopaminergiques, un signal déterminant l'engagement ou non dans une action et la vigueur avec laquelle s'engager, plutôt qu'effectuer une sélection de l'action. Ces résultats sont concordants avec d'autres travaux qui mettent en avant le rôle essentiel du NAc dans l'engagement dans l'action en réponse à un stimulus temporellement inattendu (Singh et al., 2011) (Nicola 2007). La diminution des réponses comportementales au stimulus incitatif induites par l'inactivation du NAc ne peut être attribuée à un défaut de rappel de l'action à fournir, car les réponses aux stimuli instructifs ne sont pas affectées.

L'implication du NAcC dans l'engagement dans l'action en réponse à des stimuli incitatifs a déjà été documenté (Yun, Nicola, et al., 2004)(Ambroggi et al., 2011). Dans notre étude, l'effet de l'inactivation du NAcC sur les réponses comportementales au stimulus incitatif est plus faible que celui observé dans ces précédentes études. Cependant, ce résultat peut s'expliquer par le fait que notre étude a employé des périodes inter-essais (ITI) de durées fixes et plus courtes (15s) que dans les études précédentes. En effet, il a été démontré que l'amplitude de la réduction des performances à des stimuli incitatifs induite par le blocage de l'activité dopaminergique dans le NAcC est inversement corrélée à la durée de l'ITI (Nicola, 2010). Soit, plus les ITI sont longs, plus l'effet du blocage DA du NAcC est fort. Les tâches comportementales aux longs ITI amènent l'animal à se désengager plus fréquemment de la tâche entre chaque essai pour s'engager dans d'autres activités comme l'exploration ou le toilettage. La dopamine dans le NAcC semble ainsi contribuer à ce que l'animal puisse se refocaliser sur les stimuli incitatifs et s'engager à nouveau (Nicola, 2010). Dans d'autres tâches faisant appel à des stimuli incitatifs, il semble aujourd'hui exister un faisceau d'évidence impliquant la dopamine dans les processus d'apprentissage et dans la motivation à s'engager dans des actions (Steinberg et al., 2013) (Keiflin & Janak, 2015)(Chang et al., 2015)(Berke, 2018)(Saunders et al., 2018).

Par ailleurs, lorsque nous avons perturbé l'activité glutamatergique du NAcC, la diminution d'engagement de l'animal pourrait s'expliquer par une incapacité à intégrer le caractère incitatif du stimulus, via plus spécifiquement une perte de la valeur qui lui est associée. En effet, des études antérieures montrent que le caractère incitatif des stimuli guidant la recherche de récompense est transmis au NAc par l'intermédiaire des afférences glutamatergiques de l'ABL (Ambroggi et al., 2008). De manière générale, ces résultats soulignent l'importance de l'intégrité de la transmission glutamatergique et dopaminergique dans le NAcC pour intégrer correctement des stimuli aux propriétés incitatives.

1.3 Implication dans des pathologies de la motivation.

Comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'intégration de stimuli incitatifs est particulièrement pertinent dans l'étude de certains troubles de la motivation comme l'addiction. En effet, de nombreuses théories explicatives de l'addiction se sont tournées vers

l'étude du caractère incitatif que prennent certains stimuli qui poussent à consommer (*incentive salience*)(Berridge, 1996) (Berridge & Robinson, 1998)(Berridge, 2001).

La présence répétée de stimuli, à l'origine neutre, dans un contexte de consommation amène à former des associations. Chez les toxicomanes, ces signaux associés à la drogue (ex. : personnes, endroit de consommation, vue de la substance...) acquièrent la capacité de déclencher un comportement de consommation, en partie parce qu'ils acquièrent eux-mêmes des propriétés motivationnelles (Flagel et al., 2009) (Berridge & Robinson, 1998)(voir 1.1.4. *Incentive motivation*). La rechute, c'est-à-dire une nouvelle perte de contrôle de la consommation après une période d'abstinence, semble en partie imputable au caractère extrêmement incitatif qu'ont pris certains stimuli associés à la drogue (Berridge & Robinson, 2003). Lors du développement d'une addiction, la drogue et les stimuli qui lui sont associés acquièrent une désirabilité croissante. Plusieurs données semblent montrer que ce désir excessif semble être, en partie, médié par la dopamine provenant de l'ATV et par le glutamate de l'amygdale à destination du NAc. Premièrement, les drogues et les stimuli associés provoquent, lorsqu'ils sont présentés, une libération de dopamine. Cette libération promeut les comportements de recherche de récompense, dans ce cas-là, la recherche de drogue (Berridge & Robinson, 2016). Deuxièmement, lors d'expériences chez le rat il a été montré que la consommation drogue associée à une stimulation optogénétique de l'amygdale augmente fortement l'effort que l'animal est prêt à fournir par la suite pour obtenir la drogue (Warlow et al., 2017). Ces modifications sont sous-tendues par une forme de plasticité durable dans le temps. Ces données montrent que l'amygdale (centrale et basolatérale) et la dopamine de l'ATV sont des cibles de choix dans le traitement de la désirabilité que peuvent prendre certains stimuli. À l'inverse, un déficit dans l'attribution d'un caractère incitant de certains stimuli peut être particulièrement préjudiciable. Dans des pathologies comme la dépression, le manque d'envie est souvent un trait majeur et précurseur de l'installation de la pathologie (Olney et al., 2018). Cette altération du caractère normalement incitant que prennent certaines actions et stimuli semble reliée à hypoactivité du système dopaminergique (Dunlop & Nemeroff, 2007) (Whitton et al., 2015). Ensemble, ces données montrent l'intérêt d'étudier la manière dont le NAc attribue un caractère incitant à des stimuli de notre environnement.

1.4 Réponses électrophysiologiques du NAcC à différents types de stimuli.

Pour en revenir à notre étude, ces manipulations pharmacologiques globales ne nous renseignent pas sur le fonctionnement fin et détaillé qui s'opère dans le NAcC. De plus, l'injection d'antagonistes glutamatergiques n'affecte pas seulement les afférences provenant de l'amygdale, mais plus largement l'ensemble des afférences glutamatergiques (cortex, amygdale, thalamus, hippocampe). Pour étudier de manière plus fine comment le NAcC code l'apparition de ces stimuli, nous avons enregistré l'activité électrophysiologique des neurones qui le constitue.

En accord avec plusieurs études précédentes (Nicola, Yun, et al., 2004a) (Ambroggi et al., 2011), nous avons observé qu'une proportion importante de neurones du NAcC s'activent à la présentation d'un stimulus incitatif et ce uniquement si l'animal y répond en s'engageant dans l'action. Nous avons appelé cette population : **MOTIV+**. En analysant l'activité essai-par-essai nous avons montré que l'intensité de cette activation est inversement corrélée à la latence de réponse de l'animal (FIGURE.35)(Sicre et al., 2020), un résultat qui avait déjà été observé par une étude antérieure (McGinty et al., 2013). Ces activations apparaissent environ 80 ms après l'apparition du stimulus et interviennent avant les premiers mouvements d'orientation de l'animal vers le levier et ne peuvent donc être attribués à une activation motrice. L'analyse des caractéristiques électrophysiologiques de cette population nous renseigne sur le type cellulaire qui la constitue. Il s'agirait des neurones de projection du NAc, soit les NEMs. Puisque ces neurones s'activent de manière soutenue juste avant que l'animal produise une réponse motrice, nous faisons donc l'hypothèse leur activation est causale sur la vivacité de la réponse motrice qui suit. Cette hypothèse est corroborée par le fait que l'inactivation du NAcC augmente la latence de réponse que son activation optogénétique la réduit (*F.Ambroggi, données non publiées*).

Dans cette même étude, nous avons aussi montré que les stimuli instructifs sont encodés par les neurones du NAc. En effet, certains neurones expriment, dans leur activité,

une sélectivité pour un des deux stimuli instructifs (Go ou NoGo). Proportionnellement, les réponses aux stimuli instructifs sont moins représentées que celles du stimulus incitatif. Des études antérieures ont montré que les neurones du NAc codent à la fois la valeur prédictive des stimuli instructifs, mais aussi les actions qui y sont associées (Barry Setlow et al., 2003) (Roitman et al., 2005) (Strait et al., 2015)(Bissonette et al., 2013). Nos données actuelles étendent ces résultats en montrant que les réponses aux stimuli instructifs codent l'action à fournir (GO), mais aussi l'action à restreindre (NOGO). Cependant, nous avons montré que cette activité n'est pas nécessaire au comportement.

Ensemble, ces résultats apportent des informations sur la manière dont différents stimuli sont encodés dans le NAc et comment ces derniers guident la recherche de récompense. Toutefois, la présentation seule de stimuli extéroceptifs n'est pas suffisante pour rendre compte de la complexité des processus qui se jouent au sein du NAc. En effet, pourquoi un même stimulus n'a pas le même effet selon l'état motivationnel dans lequel nous nous trouvons ? Par exemple, la vue d'un repas appétissant ne produit pas les mêmes effets selon

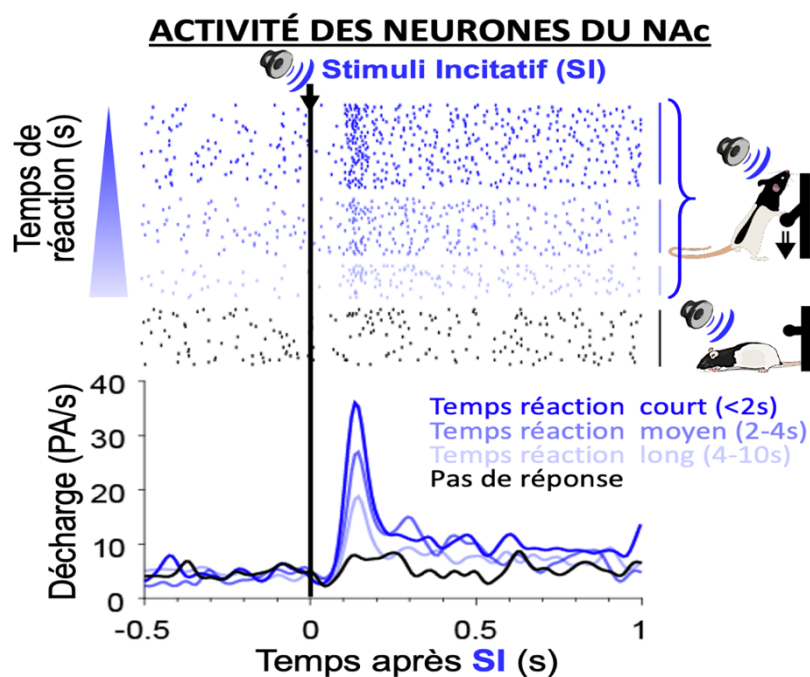


FIGURE.35 : Exemple représentatif de l'activité d'un neurone du *Core* du noyau accumbens en réponse à la présentation du stimulus incitatif. Chaque ligne correspond à un essai et chaque point à un potentiel d'action. Les essais en bleu sont classés par latences croissantes (durée entre le stimuli et l'appui). Les essais en noir ne sont pas suivis d'un appui. On observe que l'amplitude des réponses électrophysiologiques du neurones suit les latences de réponses comportementales de l'animal.

que vous vous apprêtez à sortir de table ou à y passer. Dans une seconde étude, nous nous sommes intéressés aux mécanismes permettant au NAcC d'intégrer des signaux relatifs à l'état métabolique en combinaison avec des signaux extéroceptifs incitatifs. En d'autres mots, comment le signal de faim module la motivation à chercher de récompenses alimentaires guidées par des stimuli incitatifs ?

1.5. Intégration des informations intéroceptives par le NAc dans la recherche de récompense alimentaire.

Comme nous l'avons vu, les neurones du NAcC répondent aux stimuli qui guident l'obtention de récompense. De plus, ces excitations sont nécessaires pour engager une réponse comportementale. Une étude récente de Caref et Nicola souligne que les réponses des neurones du NAcC à des stimuli incitatifs sont plus intenses chez des rats restreints en

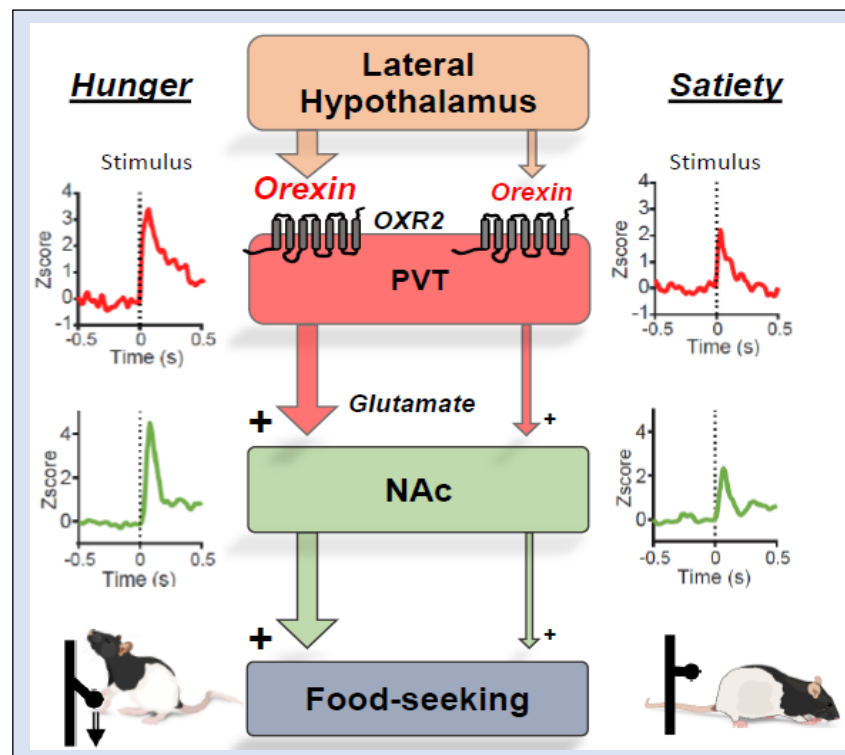


FIGURE.36 : Circuit liant l'hypothalamus latéral au Core du noyau accumbens par l'intermédiaire du noyau paraventriculaire du thalamus. Les tracés de gauche et de droite représentent les activation moyennes du PVT (*en haut*) et du NAc (*au milieu*) en réponse à un stimuli incitatif lorsque l'animal est, respectivement, restreint en nourriture ou à satiété.

nourriture que des rats à satiété (Caref & Nicola, 2018). Toutefois, le fait que cette expérience ait été réalisée sur des groupes de rats différents ne permet pas de savoir si ce sont les mêmes neurones qui sont modulés par les deux états métaboliques. Dans une tâche de recherche de récompense guidée par un stimulus incitatif, nous avons donc enregistré l'activité des mêmes neurones du NAcC lors de ce changement d'état métabolique. Pour faire varier l'état métabolique des animaux, ces derniers ont été restreints en nourriture avant chaque session. Nous avons enregistré les animaux pendant la tâche durant une heure, puis avons donné de la nourriture *ad libitum* pendant 30 min dans la cage d'enregistrement et relancé la tâche pendant une deuxième heure. Nous avons observé une nette diminution des réponses évoquées à la présentation du stimulus lorsque les rats sont à satiété. Ces réponses, à la cinétique caractéristique, correspondent à celles des MOTIV + de notre étude précédente. Ainsi, bien que les stimuli incitatifs prédisent la même quantité de nourriture, l'état interne de l'animal module les réponses évoquées par ces stimuli des NEMs (FIGURE.36).

Nous avons donc cherché à déterminer les mécanismes à l'origine de cette modulation. Un candidat potentiel était le noyau paraventriculaire du thalamus (PVT). En effet, le PVT a déjà été décrit comme un possible relais intégrateur de l'état métabolique à destination du striatum (Kelley et al., 2005). Le PVT reçoit des afférences orexinergiques de l'hypothalamus latéral. Ces neurones ont la capacité de détecter certains indicateurs métaboliques essentiels. En effet, ces neurones s'inhibent lorsque le taux de glucose ou d'acides aminés sanguin augmente (Williams et al., 2008) (Karnani et al., 2011). Ces variations d'activité sont transmises directement au PVT. La partie postérieure de ce noyau (PVTp) projette à son tour sur le NAc. Dans la même tâche de recherche de récompense, nous avons enregistré l'activité électrophysiologique du PVTp et observé des activations en réponse au stimulus prédisant des récompenses. La magnitude de ces réponses est sensible à la consommation de nourriture, comme dans le NAc. Cependant, les réponses du PVTp précèdent celle du NAc. Ainsi, nous avons décidé de tester si l'activation du PVTp était suffisante pour restaurer les réponses neuronales dans le NAcC et la motivation à répondre aux stimuli. Pour cela, nous avons stimulé le PVTp par optogénétique chez des animaux à satiété. Nous avons observé que cette stimulation était suffisante pour restaurer les réponses observées dans le NAc, à la présentation du stimulus, mais aussi rétablir un comportement de recherche de récompense alimentaire.

Nous avons par la suite supposé que le PVTp intégrait les informations métaboliques via un signal orexinergique provenant de l'hypothalamus latéral et transmettait au NAcC ces informations. Pour vérifier le rôle causal de l'orexine dans l'intégration de l'état métabolique de l'animal dans un contexte de recherche de récompense, nous avons procédé à plusieurs manipulations pharmacologiques.

Nous avons observé, chez des animaux restreint en nourriture (et donc motivé pour réaliser la tâche) que l'injection intracérébrale d'un antagoniste au récepteur 2 à l'orexine (OX2R) dans le PVTp diminue l'engagement dans la tâche en réponse au stimulus et diminue la rapidité d'engagement dans l'action. À l'inverse, chez des animaux à satiété, l'injection d'orexine A produit des effets inverses. Ces résultats montrent que la neurotransmission orexinergique dans le PVTp est à la fois nécessaire et suffisante pour exercer un contrôle sur la motivation. Dans cette même expérience, nous avons enregistré l'activité des neurones du NAcC. Comme expliqué précédemment, les excitations au stimulus sont réduites chez les rats à satiété. Toutefois, lors de l'injection de l'orexine A dans le PVTp permet de restaurer le niveau d'excitation à un niveau quasiment identique à celui d'animaux restreints. De plus, cette manipulation restaure la corrélation inverse observée entre la latence de la réponse comportementale et le niveau d'activation neuronal.

L'augmentation de ces réponses comportementales pourrait être due à un effet non spécifique médié par l'injection d'orexine A, comme une augmentation de l'impulsivité de l'animal par exemple. Pour mettre à l'épreuve cette hypothèse alternative, nous avons reproduit la même expérience en extinction (où aucune récompense n'est obtenue lors de l'appui en réponse au stimulus) afin de diminuer les réponses comportementales de l'animal sans modifier son état métabolique. Nous avons par la suite injecté de l'orexine A dans le PVTp. Cette manipulation n'a pas eu pour effet d'augmenter le nombre d'appuis en extinction. Il semble ainsi que les effets médiés par l'orexine A ne soient pas dû à une augmentation de l'impulsivité de l'animal, mais conduits par une modification de la motivation de l'animal à rechercher des récompenses. Ces résultats sont intéressants, car ils illustrent l'existence d'un circuit fonctionnel permettant d'intégrer des informations métaboliques via une neurotransmission orexinergique et de les transmettre jusqu'au NAc.

1.6. Implication dans les troubles de la prise alimentaire

De nombreuses études ont établi des liens entre orexine et addiction, en particulier en facilitant la libération de dopamine provenant de l'ATV (Aston-Jones et al., 2009), *pour revue* (Sharf et al., 2010). Toutefois, plus d'études se sont intéressées au rôle de l'orexine dans l'addiction que dans le comportement alimentaire. Pourtant, les premières études amenant à la découverte de ce neuropeptide, lui ont attribué le nom « orexine » (« qui donne faim »), car son injection dans les ventricules latéraux augmentait la consommation de nourriture chez le rat (Sakurai et al., 1998). Les troubles du comportement alimentaires (TCA) sont aujourd'hui pris en charge sur le plan pharmacologique principalement avec des antidépresseurs ou des neuroleptiques (Delavenne Garcia et al., 2012). Le rôle de l'orexine est encore aujourd'hui très largement inexploré et pourrait dans le futur faire l'objet de nouvelles cibles thérapeutiques. La manipulation de ce neuropeptide pourrait être utile dans certains processus rendant la nourriture « trop récompensante » et amenant à des pathologies comme l'obésité (Cason et al., 2010). D'autres troubles du comportement alimentaires comme la boulimie, l'anorexie, ou la perte de l'appétit induite par certains traitements médicamenteux restent à étudier, mais pourraient être pris en charge par un ciblage spécifique du récepteur 2 à l'orexine. Manipuler l'activité du PVTp semble exercer de réelles modifications du comportement alimentaire. Ce noyau, situé en aval, est une cible supplémentaire s'ajoutant à la longue liste des régions cérébrales impliquées dans les comportements alimentaires.

1.7 Codage de la motivation par les neurones du NAc

Les NEMs représentent la population majoritaire du NAc et les activités de type MOTIV+ semblent particulièrement importantes dans le codage la motivation. Toutefois ces neurones sont entourés d'une importante diversité d'interneurones exerçant de puissantes influences (Assous & Tepper, 2019). Ces influences exercées modulent donc indéniablement le signal motivationnel de sortie du NAc.

Refréner l'activité de certains NEMs pour favoriser l'activité d'autres semblent être une un prérequis essentiel pour un circuit fonctionnant de manière cohérente. Nous avons alors cherché caractériser électrophysiologiquement comment ces interneurones s'activent durant

la recherche de récompense. Les données électrophysiologiques de notre première étude nous ont permis d'identifier une population, fortement enrichie en interneurones cholinergiques, s'activant en réponse au stimulus incitatif lorsque l'animal **n'est pas motivé** par la tâche. Nous avons appelé cette population : **MOTIV-**. De manière intéressante, les latences d'activation des MOTIV- précèdent celles des MOTIV+. Nous avons alors émis l'hypothèse que les MOTIV- inhibent l'activité des MOTIV+ lorsque l'animal refrène un certain comportement (ici, quand l'animal n'est pas motivé par la tâche) (FIGURE.37). En effet, des études documentant le lien entre ICs et NEMs montrent que les ICs (MOTIV-) sont capables d'inhiber les NEMs (MOTIV+) par l'intermédiaire d'interneurones GABAergiques (English et al., 2012). Plus précisément, les IC activent des interneurones gabaergique de type NPY-NGF via le récepteur nicotinique 2 (Tepper et al., 2018)(Ibáñez-Sandoval et al., 2011). L'action des ICs sur les neurones de projection du NAc pourrait être une cible intéressante dans le contrôle de la motivation. De manière plus spécifique, les ICs pourraient permettre une forme de « flexibilité dans la motivation » en modulant l'activité des NEMs et favorisant des actions qui permettent de répondre aux besoins les plus urgents (faim, soif, recherche d'un partenaire sexuel, recherche d'un abri...).

Empiriquement, on observe que certains médicaments anticholinergiques tels que le Trihexyphenidyl (Artane®) font l'objet de consommation récréative, consommé seul (Zemishlany et al., 1996) ou en combinaison avec d'autres drogues d'abus (Nappo et al., 2005). Cette action récompensant pourrait s'expliquer par une levée d'inhibition normalement exercée par les ICs sur les NEMs ou bien par une action indirecte sur la libération de dopamine médiée par les ICs sur les afférences de l'ATV.

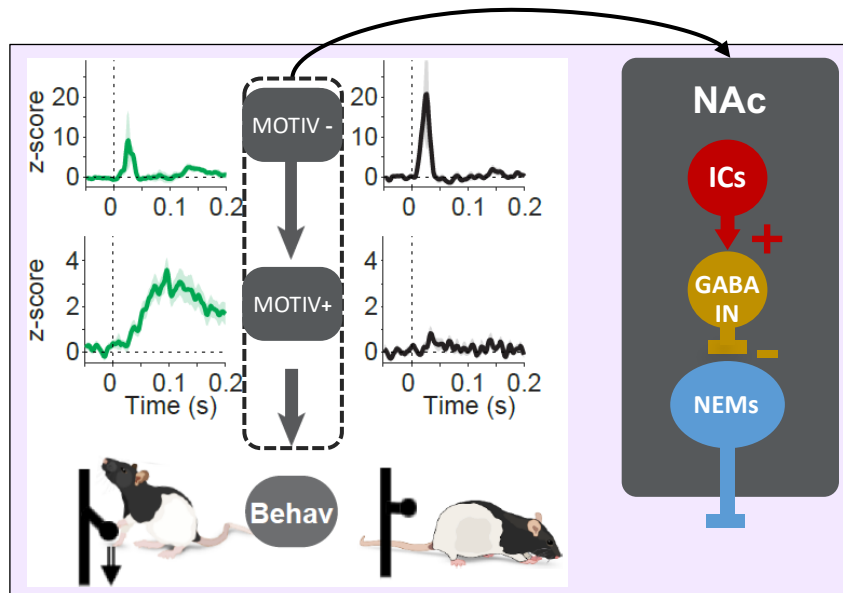


FIGURE.37 : Réponses électrophysiologiques des neurones MOTIV+ et MOTIV- et identité cellulaire les composants. A *gauche*, on observe une réponse plus forte des MOTIV- lorsque l'animal ne répond pas à un appui au stimuli incitatif ? Inversement, les neurones MOTIV+ ont tendance à s'activer plus fortement quand l'animal répond au stimuli par un appui. Les MOTIV- seraient des interneurones. Les MOTIV+ des NEMs.

1.8. Noyau parafasciculaire du thalamus et activité des MOTIV-

Dans une dernière étude, nous nous sommes intéressés au circuit qui pourrait être à l'origine des réponses de type MOTIV- du NAc. Nous faisons l'hypothèse que ces neurones du NAc sont capables de réfréner l'engagement dans l'action en réponse à des stimuli incitatifs. Ces réponses sont présentes principalement sur des ICs et surviennent très rapidement après l'apparition du stimulus (30 ms). Comme vu précédemment, les ICs contrôlent l'activité des NEMs (Witten et al., 2010)(English et al., 2012). En modulant l'activité de certains groupes de NEMs, les ICs pourraient participer à orienter la motivation vers certains buts au détriment d'autres. Toutefois, quelles afférences pourraient contrôler de manière aussi rapide leur activité ? Encore une fois, l'étude du décours temporel de ces activations nous permet d'éliminer certaines afférences, en particulier l'hypothèse d'un traitement cortical du stimulus. Pour rappel, le stimulus incitatif se compose d'un son (*white noise*) associé à la sortie d'un levier. Les différentes recherches s'intéressant aux traitements d'informations sensorielles nous enseignent que les informations auditives sont traitées plus rapidement que les informations visuelles. De plus, la vision n'est pas un sens dominant chez le rat. On peut donc supposer que les réponses neuronales au stimulus incitatif sont médiées, en premiers lieux, par des informations auditives.

Il est donc probable que ces réponses évoquées dans le NAc proviennent d'un système qui reçoit des informations sensorielles de « bas niveau ». Comme vu en introduction, les ICs reçoivent des afférences directes du thalamus, plus spécifiquement du noyau parafasciculaire du thalamus (Pfn) (Raju et al., 2006). Des études précédentes ont montré que le Pfn s'active très rapidement après la présentation de stimuli (N Matsumoto et al., 2001). Or, le Pfn reçoit des afférences des colliculi supérieurs (Krout et al., 2001), une structure connue pour traiter des informations sensorielles multimodales de bas niveau et participer aux mécanismes d'orientation de l'attention (Rajala et al., 2018).

Dans cette étude électrophysiologique, nous avons montré un codage de la motivation relativement précoce au sein du Pfn. En enregistrant l'activité de ce noyau lorsque les animaux effectuaient une tâche de recherche de récompense guidée par un stimulus incitatif, nous avons observé des réponses au stimulus similaires à celles observées dans le NAc. Se distinguent, deux populations de neurones au profil de réponse opposé dépendant de

l'engagement comportemental de l'animal dans la tâche (FIGURE.38). Ces populations MOTIV+ et MOTIV- dans le Pfn ont des réponses qui émergent plus précocement que celles du NAc. Nos données sont ici purement corrélatives, mais montrent que les réponses de type MOTIV- observées dans le NAc pourraient être conduites par celles du Pfn. En ce qui concerne la nature exacte des informations envoyées par le Pfn, il est difficile de conclure qu'elles soient purement relatives à la motivation de l'animal. En effet, il est plus probable que ces informations participent à une sélection des stimuli environnementaux répondant le mieux aux besoins à satisfaire. Pour illustrer par un exemple le rôle que pourrait jouer ce circuit, imaginons qu'un prédateur n'a rien mangé depuis plusieurs jours. Il sera particulièrement à l'affût de tout stimulus dans son environnement trahissant la présence d'une proie. Pour effectuer une chasse efficace, il est alors essentiel que ces stimuli orientent rapidement l'attention de l'animal. À l'inverse, si l'animal est à satiété, cette catégorie de stimuli n'aura plus besoin d'orienter l'attention de l'animal. L'attention de l'animal sera alors sûrement plus sensible à d'autres motivations comme des stimuli guidant la recherche d'un partenaire sexuel par exemple. Ainsi, lorsqu'un animal n'est pas soumis à un besoin particulier, son système attentionnel pourrait empêcher le traitement sensoriel du stimulus relatif à ce besoin et pourrait atténuer la valeur de la récompense conduite par le stimulus. D'autres recherches seront nécessaires pour déterminer la nature exacte des informations communiquées par le Pfn au striatum.

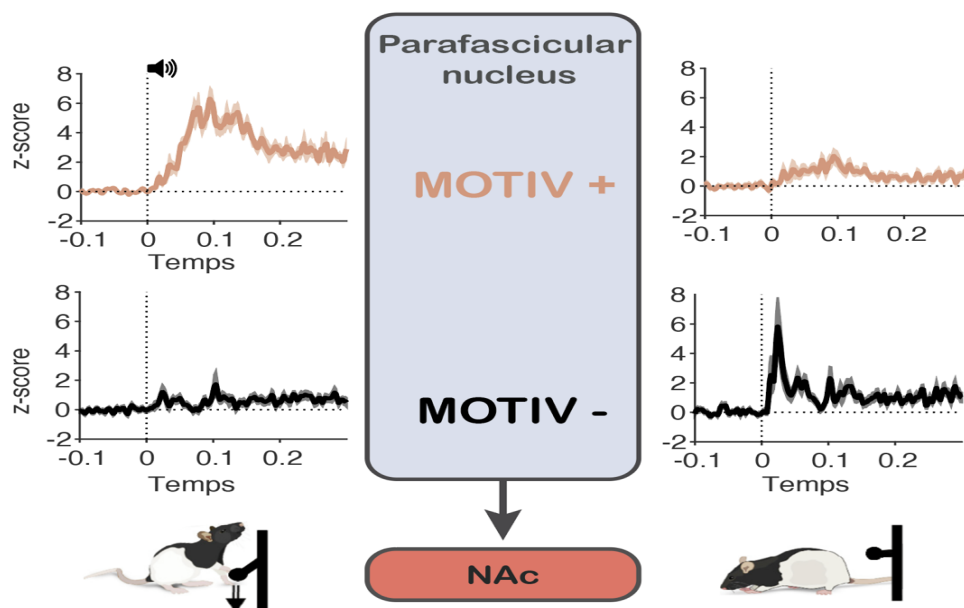


FIGURE.38 : Réponses électrophysiologiques moyennes observées dans le noyau parafasciculaire en réponse à la présentation du stimulus incitatif. Selon la réponse comportementale de l'animal les neurones ont été classés en deux catégories de type MOTIV+ et MOTIV-.

Perspectives

Comme nous l'avons vu précédemment, la motivation des animaux est orientée par une combinaison d'informations extéroceptives et intéroceptives. Ensemble, ces informations sont intégrées en un signal motivationnel approprié à une situation. On peut considérer qu'il existe autant de motivations que de besoins à satisfaire. Ainsi, dans de nombreuses situations plusieurs motivations peuvent entrer en concurrences. Il est alors essentiel d'effectuer une sélection du besoin le plus urgent afin de diriger son énergie vers les actions permettant d'y répondre. Pour sélectionner un but, il faut effectuer une comparaison des différents besoins, leur intensité et l'effort qui est à fournir pour l'atteindre. L'ensemble de ces informations permet de prendre des décisions et de déclencher un comportement cohérent. Nos derniers résultats concernant l'activité électrophysiologique du Pfn laissent supposer que cette structure pourrait participer à cette « sélection du besoin à satisfaire ». Plusieurs études montrent que le Pfn module l'activité des ICs striataux, qui eux-mêmes, modulent l'activité des NEMs qui sont des neurones qui participent à déterminer le niveau de motivation (MOTIV+) (voir INTRODUCTION 3.2.2). L'activité des ICs a été étroitement reliée à des mécanismes de flexibilité comportementale (Okada et al., 2014)(Aoki et al., 2015). C'est-à-dire la capacité à ajuster son comportement en fonction des conditions de l'environnement. Sélectionner les informations externes qui répondent le mieux aux besoins à satisfaire pourrait être une forme de flexibilité comportementale. Notre hypothèse ici serait que les excitations de type MOTIV- observée dans le NAc serviraient à refréner le caractère incitatif que prennent certains stimuli lorsque le besoin qu'ils permettent de satisfaire n'est pas pertinent. Le Pfn pourrait être à l'origine de ces réponses.

Pour tester cette hypothèse, il faudrait dans un premier temps évaluer le rôle causal de l'activité du Pfn sur les ICs du NAc. Comme cité précédemment, plusieurs études ont montré que le Pfn exerce un rôle excitateur sur les ICs. Cependant, ces études, réalisées *in vitro* (Ding et al., 2010)(English et al., 2012) ou *in vivo* sur des animaux anesthésiés (Doig et al., 2014) n'ont pas déterminées si cet effet excitateur est mis en jeu lors de la présentation de stimuli prédictifs de récompenses.

Ainsi, dans la tâche faisant appel à un stimulus incitatif, l'activation du Pfn est-elle capable de diminuer l'engagement de l'animal, et ce, via une diminution de l'excitation des NEMs répondant au stimulus ? Sur le plan expérimental, l'activation optogénétique des afférences du Pfn dans le NAc, couplé à l'enregistrement de l'activité électrophysiologique des neurones de cette structure pendant que l'animal effectue la tâche de recherche de récompense, permettrait de répondre à cette question. Pour se rapprocher des conditions physiologiques, il faudrait que les stimulations des afférences du Pfn au NAc miment au plus près l'activité naturelle des neurones MOLTIV- du Pfn, soit entre 20 et 60 ms après la présentation du stimulus et observer si cette manipulation diminue l'engagement dans l'action en réponse à ce dernier. L'enregistrement électrophysiologique simultané de l'activité des ICs et des NEMs renseignera sur la manière dont ces stimulations ont une action sur le circuit. Des données préliminaires montrent que la stimulation électrique du Pfn augmente les latences de réponse lors des essais stimulés (FIGURE.39). Ces données en accord avec notre hypothèse semblent montrer une diminution de la vigueur de l'animal à s'engager dans la tâche lors des essais stimulés. Toutefois, ces résultats sont à prendre avec précaution du fait de divers effets non spécifiques qui pourraient être induits par la stimulation électrique de la structure.

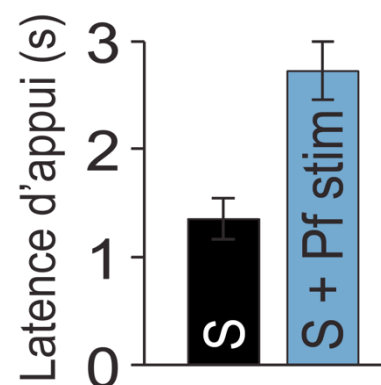


FIGURE.39 : Effet de la stimulation électrique du noyau parafasciculaire lors de la présentation d'un stimuli incitatif. La stimulation a pour effet d'augmenter les latences d'appui dans les essais stimulés.

Nos données suggèrent que le circuit liant le Pfn aux ICs s'active lorsque l'animal décide de ne pas s'engager dans une action amenant à une récompense alimentaire. Il serait intéressant de vérifier que ce circuit est fonctionnel pour des motivations autres qu'alimentaires. En effet, la plupart des études s'intéressant à la motivation, dans des conditions non pathologiques, utilisent des récompenses alimentaires pour motiver les animaux. Dans une cage opérante, il existe d'autres sources de motivation. Explorer la cage, se toiletter, se reposer sont parfois des actions plus prisées qu'effectuer la tâche habilement conçue par un expérimentateur. Toutefois, ces différents comportements sont relativement divers et difficilement quantifiables. Nous proposons alors dans une dernière expérience de

faire concourir plusieurs motivations en enregistrant simultanément le Pfn et le NAc. Chez l'animal restreint en nourriture, nous proposons alors une tâche combinant à la fois recherche de récompense alimentaire (similaire à celle utilisée précédemment) avec la possibilité d'interagir avec un partenaire situé dans un compartiment adjacent ne communiquant que par de petits trous. Pour augmenter la désirabilité de ces interactions, nous proposons que le partenaire soit de sexe opposé et dans une période d'œstrus (période de réceptivité sexuelle). Il serait alors intéressant de quantifier les périodes d'interaction entre les animaux (*video tracking*) et celles où l'animal est engagé dans la tâche. La mise en concurrence de plusieurs motivations devrait amener l'animal à effectuer un choix : s'engager dans la tâche ou interagir avec le congénère.

Des données préliminaires nous renseignent que la présence du congénère détourne l'animal de la tâche durant plusieurs essais consécutifs. Cette variation de l'intérêt porté par l'animal pour la tâche fait apparaître des activités MOTIV- dans le NAc. Ces résultats suggèrent que les activités de type MOTIV- ne sont pas spécifiques du désintérêt porté à des récompenses alimentaires, mais plutôt au cœur d'un système permettant sélectionner les besoins en ignorant les autres sources de motivation.

L'activité d'une partie neurones du Pfn devrait suivre les variations d'activité des MOTIV- du NAc. Nous faisons l'hypothèse que si l'animal est en train d'interagir avec la femelle, les neurones MOTIV- du Pfn s'activeront fortement au moment où le stimulus prédictif de nourriture est présenté. Si l'animal s'engage à nouveau dans la tâche, ces mêmes neurones devraient ne pas présenter d'excitations en réponse au stimulus (FIGURE.40). Pour résumer, ce mécanisme permettrait donc de refréner les ensembles neuronaux du NAc qui motivent l'engagement dans l'action d'appuyer sur le levier pour obtenir de la nourriture. Lorsque l'animal décide de s'engager dans la satisfaction d'un besoin particulier, ce dernier reste généralement engagé durant plusieurs essais. Il serait donc intéressant de définir des critères permettant de repérer le « point de bascule » où l'animal choisit de s'engager dans une autre action visant à satisfaire un autre besoin. Si ces résultats confirment nos hypothèses, le Pfn pourrait être alors une structure importante dans des mécanismes d'attention sélective dirigé vers le système motivationnel. Ces résultats seraient alors à mettre en perspective avec les études s'intéressant aux troubles de l'attention. En effet, les principales manifestations des troubles de l'attention s'apparentent généralement à de l'inattention, de l'impulsivité et de

l'hyperactivité (J. Swanson et al., 1998). Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un fonctionnement anormal de l'activité du Pfn pourrait amener à filtrer à tort certains stimuli pertinents, ne permettant pas ainsi de maintenir l'engagement qui est initié vers un but. De la même manière, un fonctionnement trop réduit de cette structure pourrait amener à changer incessamment de but du fait d'une forte distraction par les stimuli environnementaux. Ces hypothèses restent spéculatives, mais illustrent l'intérêt de poursuivre les recherches sur le sujet.

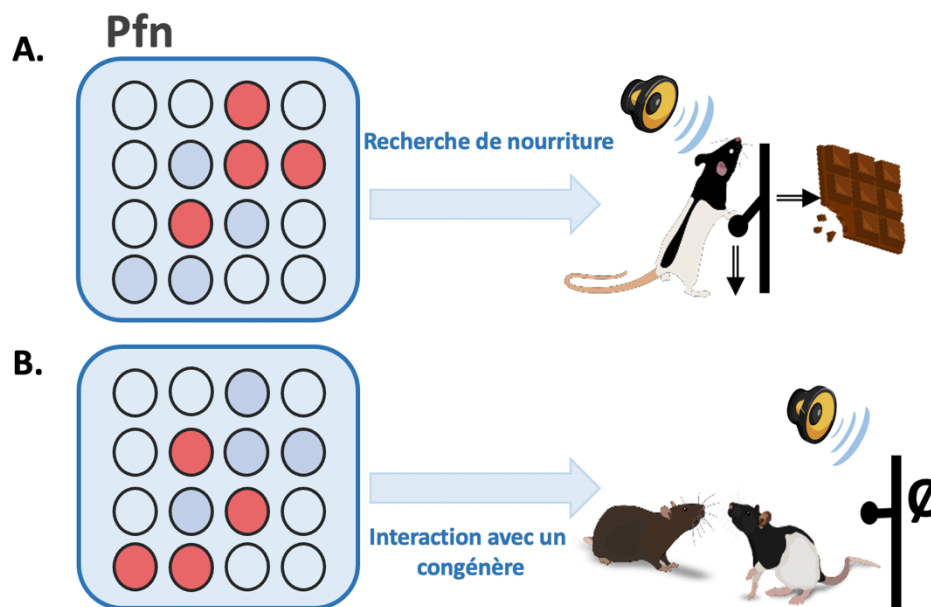


FIGURE.40 : Schéma représentatif de la manière dont les MOTIV-du Pfn pourraient refréner l'attention portée à des stimuli non pertinents pour satisfaire le but dans lequel l'animal est engagé. Les cercles représentent des neurones. La couleur rouge à une activité de type MOTIV-.

REFERENCES

- Abela, A. R., Duan, Y., & Chudasama, Y. (2015). Hippocampal interplay with the nucleus accumbens is critical for decisions about time. *European Journal of Neuroscience*, 42(5), 2224–2233. <https://doi.org/10.1111/ejn.13009>
- Aberman, J. E. Salamone, J. (1999). Interference With Accumbens Dopamine Transmission Makes Rats More Sensitive To Work Requirements But Does Not Impair Primary Food Reinforcement. *Behavioural Pharmacology*, 10(SUPPLEMENT 1), S79. <https://doi.org/10.1097/00008877-199908001-00202>
- Adams, C. D. (1982). Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 34(2), 77–98. <https://doi.org/10.1080/14640748208400878>
- Adams, C. D., & Dickinson, A. (1981). Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 33(2), 109–121. <https://doi.org/10.1080/14640748108400816>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366–375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-x)
- Alexander, G. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.9.1.357>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, VOL. 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Alexander, Garrett E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 13, Issue 7, pp. 266–271). [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Allen, B. D., Singer, A. C., & Boyden, E. S. (2015). Principles of designing interpretable optogenetic behavior experiments. *Learning and Memory*, 22(4), 232–238. <https://doi.org/10.1101/lm.038026.114>
- Ambroggi, F., Ghazizadeh, A., Nicola, S. M., & Fields, H. L. (2011). Roles of Nucleus Accumbens Core and Shell in Incentive-Cue Responding and Behavioral Inhibition. *Journal of Neuroscience*, 31(18), 6820–6830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6491-10.2011>

- Ambroggi, F., Ishikawa, A., Fields, H. L., & Nicola, S. M. (2008). Basolateral Amygdala Neurons Facilitate Reward-Seeking Behavior by Exciting Nucleus Accumbens Neurons. *Neuron*, 59(4), 648–661. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.004>
- Aoki, S., Liu, A. W., Zucca, A., Zucca, S., & Wickens, J. R. (2015). Role of striatal cholinergic interneurons in set-shifting in the rat. *Journal of Neuroscience*, 35(25), 9424–9431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0490-15.2015>
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1994). Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *Journal of Neuroscience*, 14(6), 3969–3984. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-06-03969.1994>
- Apicella, P., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Tonically discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli. *Experimental Brain Research*, 84(3), 672–675. <https://doi.org/10.1007/BF00230981>
- Apicella, Paul. (2002). Tonically active neurons in the primate striatum and their role in the processing of information about motivationally relevant events. *The European Journal of Neuroscience*, 16(11), 2017–2026. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02262.x>
- Apicella, Paul. (2017). The role of the intrinsic cholinergic system of the striatum: What have we learned from TAN recordings in behaving animals? *Neuroscience*, 360, 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.060>
- Ariens-Kappers, C., Huber, G., & Crosby, E. (1936). *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man* (Macmillan (ed.)).
- Assous, M., Kaminer, J., Shah, F., Garg, A., Koós, T., & Tepper, J. M. (2017a). Differential processing of thalamic information via distinct striatal interneuron circuits. *Nature Communications*, 8, 15860. <https://doi.org/10.1038/ncomms15860>
- Assous, M., Kaminer, J., Shah, F., Garg, A., Koós, T., & Tepper, J. M. (2017b). *Differential processing of thalamic information via distinct striatal interneuron circuits*. <https://doi.org/10.1038/ncomms15860>
- Assous, M., & Tepper, J. M. (2019). Excitatory extrinsic afferents to striatal interneurons and interactions with striatal microcircuitry. In *European Journal of Neuroscience* (Vol. 49, Issue 5, pp. 593–603). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ejn.13881>
- Aston-Jones, G., Smith, R. J., Moorman, D. E., & Richardson, K. A. (2009). Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology*,

- 56(SUPPL. 1), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.060>
- Atallah, H. E., McCool, A. D., Howe, M. W., & Graybiel, A. M. (2014a). Neurons in the ventral striatum exhibit cell-type-specific representations of outcome during learning. *Neuron*, 82(5), 1145–1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.021>
- Atallah, H. E., McCool, A. D., Howe, M. W., & Graybiel, A. M. (2014b). Neurons in the ventral striatum exhibit cell-type-specific representations of outcome during learning. *Neuron*, 82(5), 1145–1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.021>
- Bagot, R. C., Parise, E. M., Peña, C. J., Zhang, H. X., Maze, I., Chaudhury, D., Persaud, B., Cachope, R., Bolaños-Guzmán, C. A., Cheer, J., Deisseroth, K., Han, M. H., & Nestler, E. J. (2015). Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature Communications*, 6(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms8062>
- Balleine, B., & Dickinson, A. (1991). Instrumental Performance Following Reinforcer Devaluation Depends upon Incentive Learning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 43(3), 279–296. <https://doi.org/10.1080/14640749108401271>
- Barbera, G., Liang, B., Zhang, L., Gerfen, C. R., Culurciello, E., Chen, R., Li, Y., & Lin, D. T. (2016). Spatially Compact Neural Clusters in the Dorsal Striatum Encode Locomotion Relevant Information. *Neuron*, 92(1), 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.037>
- Barson, J. R., Mack, N. R., & Gao, W.-J. (2020). The Paraventricular Nucleus of the Thalamus Is an Important Node in the Emotional Processing Network. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.598469>
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. H. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Research*, 175(2), 191–217. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)91001-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)91001-1)
- Bennett, B. D., & Wilson, C. J. (1999). Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro. *Journal of Neuroscience*, 19(13), 5586–5596. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-13-05586.1999>
- Berendse, H. W., & Groenewegen, H. J. (1991). Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience*, 42(1), 73–102. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90151-D](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90151-D)
- Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., & Lohman, A. H. (1992). Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *The Journal of*

- Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(6), 2079–2103.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-06-02079.1992>
- Berendse, Henk W., Graaf, Y. G., & Groenewegen, H. J. (1992). Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 316(3), 314–347.
<https://doi.org/10.1002/cne.903160305>
- Berendse, Henk W., & Groenewegen, H. J. (1990a). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *Journal of Comparative Neurology*, 299(2), 187–228. <https://doi.org/10.1002/cne.902990206>
- Berendse, Henk W., & Groenewegen, H. J. (1990b). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *The Journal of Comparative Neurology*, 299(2), 187–228. <https://doi.org/10.1002/cne.902990206>
- Berke, J. D. (2003). Learning and memory mechanisms involved in compulsive drug use and relapse. *Methods in Molecular Medicine*, 79, 75–101. <https://doi.org/10.1385/1-59259-358-5:75>
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean? *Nature Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Bernard, C. (1865). *INTRODUCTION À L'ÉTUDE DE LA MÉDECINE EXPÉRIMENTALE*.
- Berndt, A., Schoenenberger, P., Mattis, J., Tye, K. M., Deisseroth, K., Hegemann, P., & Oertner, T. G. (2011). High-efficiency channelrhodopsins for fast neuronal stimulation at low light levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(18), 7595–7600. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017210108>
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1–25. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B)
- Berridge, K. C. (2001). Reward learning: Reinforcement, incentives, and expectations. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 40, 223–278.
[https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(00\)80022-5](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(00)80022-5)
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, 81(2), 179–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.004>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309–369.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)

- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 26, Issue 9, pp. 507–513). [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, 71(8), 670–679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
- Bezzina, G., Body, S., Cheung, T. H. C., Hampson, C. L., Deakin, J. F. W., Anderson, I. M., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2008). Effect of quinolinic acid-induced lesions of the nucleus accumbens core on performance on a progressive ratio schedule of reinforcement: Implications for inter-temporal choice. *Psychopharmacology*, 197(2), 339–350. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1036-0>
- Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Review*, 81(3), 199–213. <https://doi.org/10.1037/h0036330>
- Bissonette, G. B., Burton, A. C., Gentry, R. N., Goldstein, B. L., Hearn, T. N., Barnett, B. R., Kashtelyan, V., & Roesch, M. R. (2013). Separate Populations of Neurons in Ventral Striatum Encode Value and Motivation. *PLoS ONE*, 8(5), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064673>
- Bock, R., Hoon Shin, J., Kaplan, A. R., Dobi, A., Markey, E., Kramer, P. F., Gremel, C. M., Christensen, C. H., Adrover, M. F., & Alvarez, V. A. (2013). Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nature Neuroscience*, 16(5), 632–638. <https://doi.org/10.1038/nn.3369>
- Bolles, R. C. (1972). Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review*, 394–409.
- Bolles, R. W. (1980). Some functionalistic thoughts about regulation. *New York: Academic Press*, 63 – 75.
- Bradfield, L. A., Bertran-Gonzalez, J., Chieng, B., & Balleine, B. W. (2013). The Thalamostriatal Pathway and Cholinergic Control of Goal-Directed Action: Interlacing New with Existing Learning in the Striatum. *Neuron*, 79(1), 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.039>
- Britt, J. P., Benaliouad, F., McDevitt, R. A., Stuber, G. D., Wise, R. A., & Bonci, A. (2012). Synaptic and Behavioral Profile of Multiple Glutamatergic Inputs to the Nucleus Accumbens. *Neuron*, 76(4), 790–803. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.040>
- Brog, J. S., Salyapongse, A., Deutch, A. Y., & Zahm, D. S. (1993). The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “Accumbens” part of the rat ventral striatum:

- Immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *Journal of Comparative Neurology*, 338(2), 255–278. <https://doi.org/10.1002/cne.903380209>
- Brown, H. D., Baker, P. M., & Ragozzino, M. E. (2010). The parafascicular thalamic nucleus concomitantly influences behavioral flexibility and dorsomedial striatal acetylcholine output in rats. *Journal of Neuroscience*, 30(43), 14390–14398. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2167-10.2010>
- Brown, M. T. C., Tan, K. R., O'Connor, E. C., Nikonenko, I., Muller, D., & Lüscher, C. (2012). Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature*, 492(7429), 452–456. <https://doi.org/10.1038/nature11657>
- Burdakov, D. (2019). Reactive and predictive homeostasis : Roles of orexin / hypocretin neurons. *Neuropharmacology*, 154(October 2018), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.024>
- Burdakov, D., Gerasimenko, O., & Verkhatsky, A. (2005). *Physiological Changes in Glucose Differentially Modulate the Excitability of Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone and Orexin Neurons In Situ*. 25(9), 2429–2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4925-04.2005>
- Burgess, M. L., Davis, J. M., Borg, T. K., & Buggy, J. (1991). Intracranial self-stimulation motivates treadmill running in rats. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 71(4), 1593–1597. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.4.1593>
- Butler, A. B. (1994). The evolution of the dorsal thalamus of jawed vertebrates, including mammals: Cladistic analysis and a new hypothesis. In *Brain Research Reviews* (Vol. 19, Issue 1, pp. 29–65). [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)90003-5)
- Cabanac, M. (1971). Physiological role of pleasure. *Science (New York, N.Y.)*, 173(4002), 1103–1107. <https://doi.org/10.1126/science.173.4002.1103>
- Cabanac, M. (1979). Sensory pleasure. *The Quarterly Review of Biology*, 54(1), 1–29. <https://doi.org/10.1086/410981>
- Cachope, R., Mateo, Y., Mathur, B. N., Irving, J., Wang, H. L., Morales, M., Lovinger, D. M., & Cheer, J. F. (2012). Selective activation of cholinergic interneurons enhances accumbal phasic dopamine release: Setting the tone for reward processing. *Cell Reports*, 2(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.05.011>
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., & Bernardi, G. (2000). Acetylcholine-

- mediated modulation of striatal function. *Trends in Neurosciences*, 23(3), 120–126.
[https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(99\)01501-5](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(99)01501-5)
- Cannon, W. B. (1929). *Organization for physiological homeostasis*.
- Caref, K., & Nicola, S. M. (2018). Endogenous opioids in the nucleus accumbens promote approach to high-fat food in the absence of caloric need. *eLife*, 7, 1–25.
<https://doi.org/10.7554/eLife.34955>
- Cason, A. M., Smith, R. J., Tahsili-Fahadan, P., Moorman, D. E., Sartor, G. C., & Aston-Jones, G. (2010). Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: Implications for obesity. *Physiology and Behavior*, 100(5), 419–428.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.009>
- Castro, D. C., & Bruchas, M. R. (2019). A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell. *Neuron*, 102(3), 529–552.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003>
- Cazorla, M., deCarvalho, F. D., Chohan, M. O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S. E., Moore, H., & Kellendonk, C. (2014). Dopamine d2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron*, 81(1), 153–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.041>
- Centonze, D., Bracci, E., Pisani, A., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2002). Activation of dopamine D1-like receptors excites LTS interneurons of the striatum. *The European Journal of Neuroscience*, 15(12), 2049–2052. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02052.x>
- Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2003). Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. *Reviews in the Neurosciences*, 14(3), 207–216.
<https://doi.org/10.1515/revneuro.2003.14.3.207>
- Chang, C. Y., Esber, G. R., Marrero-Garcia, Y., Yau, H. J., Bonci, A., & Schoenbaum, G. (2015). Brief optogenetic inhibition of dopamine neurons mimics endogenous negative reward prediction errors. *Nature Neuroscience*, 19(1), 111–116.
<https://doi.org/10.1038/nn.4191>
- Chaudhri, N., Sahuque, L. L., Schairer, W. W., & Janak, P. H. (2010). Separable roles of the nucleus accumbens core and shell in context-and cue-induced alcohol-seeking. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 783–791. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.187>

- Chen, B., Xu, C., Wang, Y., Lin, W., Wang, Y., Chen, L., Cheng, H., Xu, L., Hu, T., Zhao, J., Dong, P., Guo, Y., Zhang, S., Wang, S., Zhou, Y., Hu, W., Duan, S., & Chen, Z. (n.d.). A *disinhibitory nigra-parafascicular pathway amplifies seizure in temporal lobe epilepsy*. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14648-8>
- Chevalier, G., & Deniau, J. M. (1982). Inhibitory nigral influence on cerebellar evoked responses in the rat ventromedial thalamic nucleus. *Experimental Brain Research*, 48(3), 369–376. <https://doi.org/10.1007/BF00238613>
- Christakou, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2004). Prefrontal Cortical-Ventral Striatal Interactions Involved in Affective Modulation of Attentional Performance: Implications for Corticostriatal Circuit Function. *Journal of Neuroscience*, 24(4), 773–780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0949-03.2004>
- Christie, M. J., Summers, R. J., Stephenson, J. A., Cook, C. J., & Beart, P. M. (1987). Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: A retrograde transport study utilizing d[3H]aspartate and [3H]GABA. *Neuroscience*, 22(2), 425–439. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90345-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90345-9)
- Ciocchi, S., Passecker, J., Malagon-Vina, H., Mikus, N., & Klausberger, T. (2015). Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. *Science*, 348(6234), 560–563. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3245>
- Clavier, R. M., & Gerfen, R. (1982). *Intracranial Self-Stimulation in the Thalamus of the Rat*. 8, 353–358.
- Cole, S. L., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2018). Optogenetic self-stimulation in the nucleus accumbens: D1 reward versus D2 ambivalence. *PLoS ONE*, 13(11), 1–29. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207694>
- Colwill, R. M., & Rescorla, R. A. (1985). Postconditioning Devaluation of a Reinforcer Affects Instrumental Responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 11(1), 120–132. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.11.1.120>
- Consolo, S., Baronio, P., Guidi, G., & Di Chiara, G. (1996). Role of the parafascicular thalamic nucleus and N-methyl-D-aspartate transmission in the D1-dependent control of in vivo acetylcholine release in rat striatum. *Neuroscience*, 71(1), 157–165. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00421-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00421-1)
- Corbit, L. H., & Janak, P. H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *European Journal of Neuroscience*, 31(7),

- 1312–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07153.x>
- Corbit, L. H., Muir, J. L., & Balleine, B. W. (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3251–3260.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-09-03251.2001>
- Cornwall, J., & Phillipson, O. T. (1988). Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleus of the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. *Brain Research Bulletin*, 20(2), 139–150. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90171-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90171-2)
- Cromwell, H. C., Hassani, O. K., & Schultz, W. (2005). Relative reward processing in primate striatum. *Experimental Brain Research*, 162(4), 520–525.
<https://doi.org/10.1007/s00221-005-2223-z>
- Cromwell, H. C., Tremblay, L., & Schultz, W. (2018). Neural encoding of choice during a delayed response task in primate striatum and orbitofrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 236(6), 1679–1688. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5253-z>
- Csáki, Á., Kocsis, K., Halász, B., & Kiss, J. (2000). Localization of glutamatergic/aspartatergic neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus studied by retrograde transport of [3H]D-aspartate autoradiography. *Neuroscience*, 101(3), 637–655.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00411-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00411-5)
- Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2011). Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*, 69(6), 1204–1215.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.027>
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1704–1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
- De las Heras, S., Mengual, E., & Giménez-Amaya, J. M. (1998). Overlapping territories between the thalamostriatal and nigrothalamic projections in cats. *Neuroreport*, 9(8), 1913–1916. <https://doi.org/10.1097/00001756-199806010-00045>
- Delacour, J. (1969). Role of a medial thalamic structure in various types of instrumental defensive conditioning. *Physiology & Behavior*, 4(6), 969–IN12.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90051-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90051-1)
- Delavenne Garcia, H., Garcia, F., & DÉchelotte, P. (2012). Traitement pharmacologique des troubles du comportement alimentaire. *Medecine and Nutrition*. <https://doi.org/DOI:>

- 10.1051/mnut/201248103
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V)
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(2), 95–137. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01118-i](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01118-i)
- Di Ciano, P., Cardinal, R. N., Cowell, R. A., Little, S. J., & Everitt, B. J. (2001). Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of pavlovian approach behavior. *Journal of Neuroscience*, 21(23), 9471–9477. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-23-09471.2001>
- Di Ciano, P., & Everitt, B. J. (2001). Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 341–360. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00235-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00235-4)
- Díaz-Hernández, E., Contreras-López, R., Sánchez-Fuentes, A., Rodríguez-Sibrán, L., Ramírez-Jarquín, J. O., & Tecuapetla, F. (2018). The Thalamostriatal Projections Contribute to the Initiation and Execution of a Sequence of Movements. *Neuron*, 100(3), 739–752.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.052>
- Dickinson, A. (1980). *Contemporary animal learning theory* (C. U. Press (ed.)).
- Dickinson, A., & Balleine, B. (1994). Motivational Control of Instrumental Action. *Current Directions in Psychological Science*, 4(5), 162–167. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep11512272>
- Dimova, R., Vuillet, J., Nieoullon, A., & Goff, L. K. Le. (1993). Ultrastructural features of the choline acetyltransferase-containing neurons and relationships with nigral dopaminergic and cortical afferent pathways in the rat striatum. *Neuroscience*, 53(4), 1059–1071. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90489-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90489-3)
- Ding, J. B., Guzman, J. N., Peterson, J. D., Goldberg, J. A., & Surmeier, D. J. (2010). Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron*, 67(2), 294–307. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.017>
- Do-Monte, F. H., Minier-Toribio, A., Quiñones-Laracuenta, K., Medina-Colón, E. M., & Quirk,

- G. J. (2017). Thalamic Regulation of Sucrose Seeking during Unexpected Reward Omission. *Neuron*, 94(2), 388–400.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.036>
- Doig, N. M., Magill, P. J., Apicella, P., Bolam, J. P., & Sharott, A. (2014). Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholinergic interneurons to motivationally salient stimuli. *Journal of Neuroscience*, 34(8), 3101–3117. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4627-13.2014>
- Dong, X., Li, S., & Kirouac, G. J. (2017). Collateralization of projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the nucleus accumbens, bed nucleus of the stria terminalis, and central nucleus of the amygdala. *Brain Structure & Function*, 222(9), 3927–3943. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1445-8>
- Dong, X., Li, Y., & Kirouac, G. J. (2015). Blocking of orexin receptors in the paraventricular nucleus of the thalamus has no effect on the expression of conditioned fear in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(June), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00161>
- du Hoffmann, J., Kim, J. J., & Nicola, S. M. (2011). An inexpensive drivable cannulated microelectrode array for simultaneous unit recording and drug infusion in the same brain nucleus of behaving rats. *Journal of Neurophysiology*, 106(2), 1054–1064. <https://doi.org/10.1152/jn.00349.2011>
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), 327–337. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- English, D. F., Ibanez-Sandoval, O., Stark, E., Tecuapetla, F., Buzsaki, G., Deisseroth, K., Tepper, J. M., & Koos, T. (2011). Novel GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. <https://doi.org/10.1038/nn.2984>
- English, D. F., Ibanez-Sandoval, O., Stark, E., Tecuapetla, F., Buzsáki, G., Deisseroth, K., Tepper, J. M., & Koos, T. (2012). GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nature Neuroscience*, 15(1), 123–130. <https://doi.org/10.1038/nn.2984>
- EVERITT, B. J., CARDINAL, R. N., PARKINSON, J. A., & W., T. R. (2008). *The Amygdala In Brain Function: Basic And Clinical Approaches: Part 4. Behavioral Functions Of The Amygdala: Circuitries And Mechanisms Involved*.
- Fanselow, M. S., & Dong, H.-W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally

- distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Faust TW, Assous MA, Shah F, Tepper JM, and K. T. (2017). Novel Fast Adapting Interneurons Mediate Cholinergic-Induced Fast GABAA IPSCs In Striatal Spiny Neurons. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Flagel, S. B., Akil, H., & Robinson, T. E. (2009). Individual differences in the attribution of incentive salience to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropharmacology*, 56(SUPPL. 1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.027>
- Floresco, S. B., McLaughlin, R. J., & Haluk, D. M. (2008). Opposing roles for the nucleus accumbens core and shell in cue-induced reinstatement of food-seeking behavior. *Neuroscience*, 154(3), 877–884. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.004>
- Floresco, Stan B. (2015). The Nucleus Accumbens: An Interface between Cognition, Emotion, and Action. *Ssrn*. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>
- Floresco, Stan B., Braaksma, D. N., & Phillips, A. G. (1999). Thalamic-cortical-striatal circuitry subserves working memory during delayed responding on a radial arm maze. *Journal of Neuroscience*, 19(24), 11061–11071. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-24-11061.1999>
- Floresco, Stan B., Montes, D. R., Tse, M. M. T., & van Holstein, M. (2018). Differential contributions of nucleus accumbens subregions to cue-guided risk/reward decision making and implementation of conditional rules. *Journal of Neuroscience*, 38(8), 1901–1914. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3191-17.2018>
- Freund, T. F., Powell, J. F., & Smith, A. D. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 13(4), 1189–1215. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90294-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90294-X)
- Gallistel, C. R. (1986). The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 22(2), 97–105. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(86\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(86)90031-8)
- Gallistel, C. R., & Davis, A. J. (1983). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 19(5), 867–872. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(83\)90095-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(83)90095-3)

- Gallistel, C. R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 20(1), 73–77. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90104-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90104-7)
- Gao, C., Leng, Y., Ma, J., Rooke, V., Rodriguez-Gonzalez, S., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Penzo, M. A. (2020). Two genetically, anatomically and functionally distinct cell types segregate across anteroposterior axis of paraventricular thalamus. *Nature Neuroscience*, 23(2), 217–228. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0572-3>
- Garris, P. A., Ciolkowski, E. L., Pastore, P., & Wightman, R. M. (1994). Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *Journal of Neuroscience*, 14(10), 6084–6093. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-10-06084.1994>
- Gawin, F. H. (1986). Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? *Psychopharmacology*, 90(1), 142–143. <https://doi.org/10.1007/BF00172886>
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*, 3(5), 516–520. <https://doi.org/10.1038/74899>
- Gerfen, C R. (1988). Synaptic organization of the striatum. *Journal of Electron Microscopy Technique*, 10(3), 265–281. <https://doi.org/10.1002/jemt.1060100305>
- Gerfen, Charles 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(4986), 1429–1432. <https://doi.org/10.1126/science.2147780>
- Gerhard, U.-J., & Blanz, B. (2004). Theodor Ziehen, M.D., Ph.D., 1862–1950. *American Journal of Psychiatry*, 161(8), 1369–1369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1369>
- Ghazizadeh, A., Ambroggi, F., Odean, N., & Fields, H. L. (2012). Prefrontal cortex mediates extinction of responding by two distinct neural mechanisms in accumbens shell. *Journal of Neuroscience*, 32(2), 726–737. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3891-11.2012>
- Ghazizadeh, A., Fields, H. L., & Ambroggi, F. (2010). Isolating event-related neuronal responses by deconvolution. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1790–1802.
- Giménez-amaya, J., Erro, E., & Lanciego, J. (1999). *Relationships between thalamostriatal neurons and pedunculo pontine projections to the thalamus: a neuroanatomical tract-tracing study in the rat*. 162–170.
- Gittis, A. H., Nelson, A. B., Thwin, M. T., Palop, J. J., & Kreitzer, A. C. (2010). Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *Journal of*

- Neuroscience*, 30(6), 2223–2234. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4870-09.2010>
- Goldberg, J. A., & Wilson, C. J. (2005). Control of spontaneous firing patterns by the selective coupling of calcium currents to calcium-activated potassium currents in striatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience*, 25(44), 10230–10238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2734-05.2005>
- Gonzales, J. A., Jensen, L. T., Fugger, L., & Burdakov, D. (2008). *Metabolism-Independent Sugar Sensing in Central Orexin Neurons*. 57(October), 2569–2576. <https://doi.org/10.2337/db08-0548>.
- Grace, A. A., & Bunney, B. S. (1983). Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--2. Action potential generating mechanisms and morphological correlates. *Neuroscience*, 10(2), 317–331. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90136-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90136-7)
- Grace, A. A., & Bunney, B. S. (1984). The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: Burst firing. *Journal of Neuroscience*, 4(11), 2877–2890. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-11-02877.1984>
- Greve, W. (2001). Traps and gaps in action explanation: Theoretical problems of a psychology of human action. In *Psychological Review* (Vol. 108, Issue 2, pp. 435–451). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.2.435>
- Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience*, 24(2), 379–431. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90339-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90339-9)
- Groenewegen, Henk J., & Berendse, H. W. (1994). The specificity of the “nonspecific” midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends in Neurosciences*, 17(2), 52–57. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90074-4)
- Groenewegen, Henk J., Galis-de Graaf, Y., & Smeets, W. J. A. J. (1999). Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: An experimental tracing study in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 16(3), 167–185. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(99\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(99)00009-5)
- Groenewegen, Henk J., Wright, C. I., Beijer, A. V. J., & Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 49–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09260.x>
- Gunaydin, L. A., Yizhar, O., Berndt, A., Sohal, V. S., Deisseroth, K., & Hegemann, P. (2010).

- Ultrafast optogenetic control. *Nature Neuroscience*, 13(3), 387–392.
<https://doi.org/10.1038/nn.2495>
- Gurdjian, E. S. (1927). The diencephalon of the albino rat. Studies on the brain of the rat. No. 2. *Journal of Comparative Neurology*, 43(1), 1–114.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cne.900430102>
- 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. (2015). Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nature Neuroscience*, 19(1), 117–126. <https://doi.org/10.1038/nn.4173>
- Hamlin, A. S., Clemens, K. J., Choi, E. a, & McNally, G. P. (2009). Paraventricular thalamus mediates context-induced reinstatement (renewal) of extinguished reward seeking. *The European Journal of Neuroscience*, 29(4), 802–812. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06623.x>
- Hauber, W., & Sommer, S. (2009). Prefrontostriatal circuitry regulates effort-related decision making. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2240–2247. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn241>
- HEATH, R. G. (1963). ELECTRICAL SELF-STIMULATION OF THE BRAIN IN MAN. *The American Journal of Psychiatry*, 120, 571–577. <https://doi.org/10.1176/ajp.120.6.571>
- Heimer, L., Zahm, D. S., Churchill, L., Kalivas, P. W., & Wohltmann, C. (1991b). Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, 41(1), 89–125.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90202-Y](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90202-Y)
- Heimer, L, Switzer, R. D., & Van Hoesen, G. W. (1982). Ventral striatum and ventral pallidum: Components of the motor system? *Trends in Neurosciences*, 5, 83–87.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236\(82\)90037-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236(82)90037-6)
- Heimer, L, Zahm, D. S., Churchill, L., Kalivas, P. W., & Wohltmann, C. (1991a). Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, 41(1), 89–125.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90202-y](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90202-y)
- Heimer, Lennart, Alheid, G. F., De Olmos, J. S., Groenewegen, H. J., Haber, S. N., Harlan, R. E., & Zahm, D. S. (1997). The accumbens: Beyond the core-shell dichotomy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 354–381.
<https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.354>
- Herrick, C. J. (1926). *Brains of rats and men* (University of Chicago Press (ed.)).
- Herzog, J., Reiff, J., Krack, P., Witt, K., Schrader, B., Müller, D., & Deuschl, G. (2003). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a

- patient with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(11), 1382–1384.
<https://doi.org/10.1002/mds.10530>
- Heyes, C., & Dickinson, A. (1990). The Intentionality of Animal Action. *Mind & Language*, 5(1), 87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0017.1990.tb00154.x>
- Hikosaka, O. (2007). GABAergic output of the basal ganglia. *Progress in Brain Research*, 160, 209–226. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)60012-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)60012-5)
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. H. (1983). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *Journal of Neurophysiology*, 49(5), 1230–1253. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.5.1230>
- Hikosaka, Okihide, Kim, H. F., Yasuda, M., & Yamamoto, S. (2014). Basal Ganglia Circuits for Reward Value–Guided Behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 289–306.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013924>
- Hjelmstad, G. O. (2004). Dopamine excites nucleus accumbens neurons through the differential modulation of glutamate and GABA release. *Journal of Neuroscience*, 24(39), 8621–8628. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3280-04.2004>
- Huang, H., Ghosh, P., & Van Den Pol, A. N. (2006). Prefrontal cortex-projecting glutamatergic thalamic paraventricular nucleus-excited by hypocretin: A feedforward circuit that may enhance cognitive arousal. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1656–1668.
<https://doi.org/10.1152/jn.00927.2005>
- Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., & Bolam, J. P. (2014). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Structure & Function*, 219(5), 1787–1800. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0601-z>
- Hull, C. L. (1943). *Principles of Behavior: An Introduction to Behavior Theory*.
- Humphries, M. D., & Prescott, T. J. (2010). The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in Neurobiology*, 90(4), 385–417.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.11.003>
- Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., & Tepper, J. M. (2011). A novel functionally distinct subtype of striatal neuropeptide Y interneuron. *Journal of Neuroscience*, 31(46), 16757–16769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2628-11.2011>
- Ichinohe, N., & Shoumura, K. (1998). A di-synaptic projection from the superior colliculus to the head of the caudate nucleus via the centromedian-parafascicular complex in the cat:

- An anterograde and retrograde labeling study. *Neuroscience Research*, 32(4), 295–303.
[https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(98\)00095-9](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(98)00095-9)
- Ishibashi, M., Takano, S., Yanagida, H., & Takatsuna, M. (2005). *Effects of orexins / hypocretins on neuronal activity in the paraventricular nucleus of the thalamus in rats in vitro*. 26, 471–481. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.10.014>
- Ishikawa, A., Ambroggi, F., Nicola, S. M., & Fields, H. L. (2008). Contributions of the amygdala and medial prefrontal cortex to incentive cue responding. *Neuroscience*, 155(3), 573–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.037>
- Ishikawa, Akinori, Ambroggi, F., Nicola, S. M., & Fields, H. L. (2008). *Prefrontal Cortex Contribution to Behavioral and Nucleus Accumbens Neuronal Responses to Incentive Cues*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0253-08.2008>
- Ito, R., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2004). Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature Neuroscience*, 7(4), 389–397. <https://doi.org/10.1038/nn1217>
- Ito, R., Robbins, T. W., Pennartz, C. M., & Everitt, B. J. (2008). Functional interaction between the hippocampus and nucleus accumbens shell is necessary for the acquisition of appetitive spatial context conditioning. *Journal of Neuroscience*, 28(27), 6950–6959. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1615-08.2008>
- Izzo, P. N., & Bolam, J. P. (1988). Cholinergic synaptic input to different parts of spiny striatonigral neurons in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 269(2), 219–234. <https://doi.org/10.1002/cne.902690207>
- Jaber, M., Robinson, S. W., Missale, C., & Caron, M. G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35(11), 1503–1519. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(96\)00100-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(96)00100-1)
- Jackson, D. M., & Westlind-Danielsson, A. (1994). Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology and Therapeutics*, 64(2), 291–370. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90041-8)
- James, M. H., Charnley, J. L., Levi, E. M., Jones, E., Yeoh, J. W., Smith, D. W., & Dayas, C. V. (2011). Orexin-1 receptor signalling within the ventral tegmental area, but not the paraventricular thalamus, is critical to regulating cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(5), 684–690. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000423>

- James, W. (1890). *The principles of psychology* (N. Y. : H. H. and Company (ed.)).
- Joel, D., & Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: Open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, 63(2), 363–379.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90536-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90536-3)
- Johnson, A. K., & Thunhorst, R. L. (1997). The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 18(3), 292–353. <https://doi.org/10.1006/frne.1997.0153>
- Johnston, J. B. (1923). Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *Journal of Comparative Neurology*, 35(5), 337–481.
<https://doi.org/doi:10.1002/cne.900350502>
- Jones, E. G. (1985). *The Thalamus*. (Boston, MA). <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1749-8>
- Jones, E. G., & Leavitt, R. Y. (1974). Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 154(4), 349–377.
<https://doi.org/10.1002/cne.901540402>
- Jongen-Rêlo, A. L., Voorn, P., & Groenewegen, H. J. (1994). Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, 6(8), 1255–1264. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00315.x>
- Joseph, J. P., & Boussaoud, D. (1985). Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. I. Neural activity. *Experimental Brain Research*, 57(2), 286–296.
<https://doi.org/10.1007/BF00236534>
- Karnani, M. M., Apergis-Schoute, J., Adamantidis, A., Jensen, L. T., de Lecea, L., Fugger, L., & Burdakov, D. (2011). Activation of central orexin/hypocretin neurons by dietary amino acids. *Neuron*, 72(4), 616–629. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.027>
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*, 13(11), 4908–4923. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-11-04908.1993>
- Kawaguchi, Yasuo, Wilson, C. J., Augood, S. J., & Emson, P. C. (1995). Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences*, 18(12), 527–535. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)98374-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)98374-8)
- Kawano, M., Kawasaki, A., Sakata-Haga, H., Fukui, Y., Kawano, H., Nogami, H., & Hisano, S.

- (2006). Particular subpopulations of midbrain and hypothalamic dopamine neurons express vesicular glutamate transporter 2 in the rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 498(5), 581–592. <https://doi.org/10.1002/cne.21054>
- Keiflin, R., & Janak, P. H. (2015). Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron*, 88(2), 247–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.037>
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., & Pratt, W. E. (2005). A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 72–85. <https://doi.org/10.1002/cne.20769>
- Khamassi, M., & Humphries, M. D. (2012). Integrating cortico-limbic-basal ganglia architectures for learning model-based and model-free navigation strategies. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6(OCTOBER 2012), 79. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00079>
- Killcross, S., & Coutureau, E. (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex*, 13(4), 400–408. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400>
- Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N., & Hori, Y. (2004). Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neuroscience Research*, 48(4), 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2003.12.002>
- Kincaid, A. E., Penney, J. B., Young, A. B., & Newman, S. W. (1991). The globus pallidus receives a projection from the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Research*, 553(1), 18–26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90224-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90224-J)
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B., & Roland, P. E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, 271(5248), 512–515. <https://doi.org/10.1126/science.271.5248.512>
- Kirouac, G. J. (2015). Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 56, 315–329. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.005>
- Kirouac, G. J., Parsons, M. P., & Li, S. (2005). Orexin (hypocretin) innervation of the paraventricular nucleus of the thalamus. *Brain Research*, 1059(2), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.08.035>
- Kitai, S. T., Sugimori, M., & Kocsis, J. D. (1976). Excitatory nature of dopamine in the nigro-

- caudate pathway. *Experimental Brain Research*, 24(4), 351–363.
<https://doi.org/10.1007/BF00235003>
- Kobayashi, S., & Nakamura, Y. (2003). Synaptic organization of the rat parafascicular nucleus, with special reference to its afferents from the superior colliculus and the pedunculopontine tegmental nucleus. *Brain Research*, 980(1), 80–91.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02921-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02921-4)
- Kolaj, M., Doroshenko, P., Yan Cao, X., Coderre, E., & Renaud, L. P. (2007). Orexin-induced modulation of state-dependent intrinsic properties in thalamic paraventricular nucleus neurons attenuates action potential patterning and frequency. *Neuroscience*, 147(4), 1066–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.018>
- Koós, T., & Tepper, J. M. (1999). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nature Neuroscience*, 2(5), 467–472.
<https://doi.org/10.1038/8138>
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., & Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622–626. <https://doi.org/10.1038/nature09159>
- Kreitzer, A. C. (2009). Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 127–147. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135422>
- Krout, K. E., Belzer, R. E., Loewy, A. D., & PETER, R. (2002). Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 448(1), 53–101. <https://doi.org/10.1002/cne.10236>
- Krout, K. E., Loewy, A. D., Max Westby, G. W., & Redgrave, P. (2001). Superior colliculus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 431(2), 198–216. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20010305\)431:2<198::AID-CNE1065>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20010305)431:2<198::AID-CNE1065>3.0.CO;2-8)
- Kubota, Y., Mikawa, S., & Kawaguchi, Y. (1993). Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS, calretinin or parvalbumin. *Neuroreport*, 5(3), 205–208.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199312000-00004>
- Kupchik, Y. M., Brown, R. M., Heinsbroek, J. A., Lobo, M. K., Schwartz, D. J., & Kalivas, P. W. (2015). Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nature Neuroscience*, 18(9), 1230–1232.
<https://doi.org/10.1038/nn.4068>

- Kupferschmidt, D. A., Juczewski, K., Cui, G., Johnson, K. A., & Lovinger, D. M. (2017). Parallel, but Dissociable, Processing in Discrete Corticostriatal Inputs Encodes Skill Learning. *Neuron*, 96(2), 476–489.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.040>
- Lafferty, C. K., Yang, A. K., Mendoza, J. A., & Britt, J. P. (2020). Nucleus Accumbens Cell Type- and Input-Specific Suppression of Unproductive Reward Seeking. *Cell Reports*, 30(11), 3729–3742.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.095>
- Lai, H., Tsumori, T., Shiroyama, T., Yokota, S., Nakano, K., & Yasui, Y. (2000). Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Research*, 872(1–2), 208–214. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02457-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02457-4)
- Lansink, C. S., Goltstein, P. M., Lankelma, J. V., McNaughton, B. L., & Pennartz, C. M. A. (2009). Hippocampus leads ventral striatum in replay of place-reward information. *PLoS Biology*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000173>
- Laubach, M., Amarante, L. M., Swanson, K., & White, S. R. (2018). What, If Anything, Is Rodent Prefrontal Cortex? *ENeuro*, 5(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0315-18.2018>
- Le Moine, C., Normand, E., Guitteny, A. F., Fouque, B., Teoule, R., & Bloch, B. (1990). Dopamine receptor gene expression by enkephalin neurons in rat forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(1), 230–234. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.1.230>
- Le Moine, Catherine, & Bloch, B. (1995a). 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. *Journal of Comparative Neurology*, 355(3), 418–426. <https://doi.org/10.1002/cne.903550308>
- Le Moine, Catherine, & Bloch, B. (1995b). 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. *Journal of Comparative Neurology*, 355(3), 418–426. <https://doi.org/10.1002/cne.903550308>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- Lee, K., Dixon, A. K., Freeman, T. C., & Richardson, P. J. (1998). Identification of an ATP-sensitive potassium channel current in rat striatal cholinergic interneurons. *Journal of Physiology*, 510(2), 441–453. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.441bk.x>

- Lee, Kwang, Holley, S. M., Shobe, J. L., Chong, N. C., Cepeda, C., Levine, M. S., & Masmanidis, S. C. (2017). Parvalbumin Interneurons Modulate Striatal Output and Enhance Performance during Associative Learning. *Neuron*, 93(6), 1451-1463.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.033>
- LeGates, T. A., Kvarta, M. D., Tooley, J. R., Francis, T. C., Lobo, M. K., Creed, M. C., & Thompson, S. M. (2018). Reward behaviour is regulated by the strength of hippocampus–nucleus accumbens synapses. *Nature*, 564(7735), 258–262.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0740-8>
- Lévesque, M., & Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: A reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(33), 11888–11893.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0502710102>
- Li, S., & Kirouac, G. J. (2008). Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the forebrain, with special emphasis on the extended amygdala. *The Journal of Comparative Neurology*, 506(2), 263–287. <https://doi.org/10.1002/cne.21502>
- Li, S., Shi, Y., & Kirouac, G. J. (2014). The hypothalamus and periaqueductal gray are the sources of dopamine fibers in the paraventricular nucleus of the thalamus in the rat. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8(November), 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00136>
- Li, Y., He, Y., Chen, M., Pu, Z., Chen, L., Li, P., Li, B., Li, H., Huang, Z. L., Li, Z., & Chen, J. F. (2016). Optogenetic Activation of Adenosine A2A Receptor Signaling in the Dorsomedial Striatopallidal Neurons Suppresses Goal-Directed Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 41(4), 1003–1013. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.227>
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67(1), 145–163.
<https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.1.145>
- Lobo, M. K., Iij, H. E. C., Chaudhury, D., Friedman, A. K., Sun, H., Damez-werno, D., Dietz, D. M., Zaman, S., Koo, J. W., Kennedy, P. J., Mouzon, E., Mogri, M., Neve, R. L., Han, M., & Nestler, E. J. (2011). Cell Type Specific Loss of BDNF Signaling Mimics Optogenetic Control of Cocaine Reward. *October*, 330(6002), 385–390.
<https://doi.org/10.1126/science.1188472.Cell>
- Lobo, M. K., Karsten, S. L., Gray, M., Geschwind, D. H., & Yang, X. W. (2006). FACS-array

- profiling of striatal projection neuron subtypes in juvenile and adult mouse brains. *Nature Neuroscience*, 9(3), 443–452. <https://doi.org/10.1038/nn1654>
- Lu, X. Y., Ghasemzadeh, M. B., & Kalivas, P. W. (1997). Expression of D1 receptor, D2 receptor, substance P and enkephalin messenger RNAs in the neurons projecting from the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 82(3), 767–780. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00327-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00327-8)
- Luk, K. C., & Sadikot, A. F. (2001). GABA promotes survival but not proliferation of parvalbumin-immunoreactive interneurons in rodent neostriatum: An in vivo study with stereology. *Neuroscience*, 104(1), 93–103. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00038-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00038-0)
- Lüscher, C. (2013). Drug-evoked synaptic plasticity causing addictive behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(45), 17641–17646. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3406-13.2013>
- M. MOUROUX, HASSANI, O.-K., & FINGER, J. (1995). ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF THE EXCITATORY PARAFASCICULAR PROJECTION TO THE SUBTHALAMIC NUCLEUS AND EVIDENCE FOR IPSI- AND CONTRALATERAL CONTROLS. *Control*.
- Mahon, S., Vautrelle, N., Pezard, L., Slaght, S. J., Deniau, J. M., Chouvet, G., & Charpier, S. (2006). Distinct patterns of striatal medium spiny neuron activity during the natural sleep-wake cycle. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12587–12595. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3987-06.2006>
- Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., & Gonon, F. (2005). Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *Journal of Neuroscience*, 25(15), 3857–3869. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5027-04.2005>
- Malvaez, M., & Wassum, K. M. (2018). Regulation of habit formation in the dorsal striatum. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.005>
- Mandelbaum, G., Taranda, J., Haynes, T. M., Hochbaum, D. R., Huang, K. W., Hyun, M., Umadevi Venkataraju, K., Straub, C., Wang, W., Robertson, K., Osten, P., & Sabatini, B. L. (2019). Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus. *Neuron*, 102(3), 636-652.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.035>
- Mandelbaum, G., Taranda, J., Haynes, T. M., Robertson, K., Osten, P., Sabatini, B. L., Mandelbaum, G., Taranda, J., Haynes, T. M., Hochbaum, D. R., Huang, K. W., & Hyun, M. (2019). Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus

- Article Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus. *Neuron*, 102(3), 636-652.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.035>
- Marini, G., Pianca, L., & Tredici, G. (1996). Thalamocortical projection from the parafascicular nucleus to layer V pyramidal cells in frontal and cingulate areas of the rat. *Neuroscience Letters*, 203(2), 81–84. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12266-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12266-4)
- Matamalas, M., Bertran-Gonzalez, J., Salomon, L., Degos, B., Deniau, J. M., Valjent, E., Hervé, D., & Girault, J. A. (2009). Striatal medium-sized spiny neurons: Identification by nuclear staining and study of neuronal subpopulations in BAC transgenic mice. *PLoS ONE*, 4(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004770>
- Matsumoto, N, Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 960–976. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.960>
- Matsumoto, Naoyuki, Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 960–976. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.960>
- Maurice, N., Deniau, J. M., Menetrey, A., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1997). Position of the ventral pallidum in the rat prefrontal cortex-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, 80(2), 523–534. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00002-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00002-X)
- Maurice, Nicolas, Deniau, J., Glowinski, J., & Thierry, A. (1998). Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat : Physiology of the Corticosubthalamic Circuits. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9539–9546.
- Maurice, Nicolas, Deniau, J. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1999). Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: Physiology of the cortico-nigral circuits. *Journal of Neuroscience*, 19(11), 4674–4681. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-11-04674.1999>
- Maurice, Nicolas, Deniau, J. M., Menetrey, A., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1998). Prefrontal cortex-basal ganglia circuits in the rat: Involvement of ventral pallidum and subthalamic nucleus. *Synapse*, 29(4), 363–370. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199808\)29:4<363::AID-SYN8>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199808)29:4<363::AID-SYN8>3.0.CO;2-3)
- McGinty, V. B., Lardeux, S., Taha, S. A., Kim, J. J., & Nicola, S. M. (2013). Invigoration of reward

- seeking by cue and proximity encoding in the nucleus accumbens. *Neuron*, 78(5), 910–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.010>
- McGlinchey, E. M., James, M. H., Mahler, S. V., Pantazis, C., & Aston-Jones, G. (2016). Prelimbic to accumbens core pathway is recruited in a dopamine-dependent manner to drive cued reinstatement of Cocaine Seeking. *Journal of Neuroscience*, 36(33), 8612–8623. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1291-15.2016>
- McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Stein, B. E., Coizet, V., & Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 28(8), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.06.006>
- Meffre, J., Sicre, M., Diarra, M., Marchessaux, F., Paleressompoulle, D., & Ambroggi, F. (2019). Orexin in the Posterior Paraventricular Thalamus Mediates Hunger-Related Signals in the Nucleus Accumbens Core. *Current Biology*, 29(19), 3298–3306.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.069>
- Melendez-Zaidi, A. E., Lakshminarasimhah, H., & Surmeier, D. J. (2019). Cholinergic modulation of striatal nitric oxide-producing interneurons. *European Journal of Neuroscience*, February, 1–19. <https://doi.org/10.1111/ejn.14528>
- Milad, M R, Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2004). Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 389–394. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.389>
- Milad, Mohammed R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70–74. <https://doi.org/10.1038/nature01138>
- Millan, E. Z., Furlong, T. M., & McNally, G. P. (2010). Accumbens shell-hypothalamus interactions mediate extinction of alcohol seeking. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(13), 4626–4635. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4933-09.2010>
- Minamimoto, T., Hori, Y., & Kimura, M. (2005a). Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. *Science*, 308(5729), 1798–1801. <https://doi.org/10.1126/science.1109154>
- Minamimoto, T., Hori, Y., & Kimura, M. (2005b). Neuroscience: Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. *Science*, 308(5729), 1798–1801. <https://doi.org/10.1126/science.1109154>

- Minamimoto, T., Hori, Y., Yamanaka, K., & Kimura, M. (2014). Neural signal for counteracting pre-action bias in the centromedian thalamic nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(January), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00003>
- Minamimoto, T., & Kimura, M. (2002a). Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *Journal of Neurophysiology*, 87(6), 3090–3101. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.6.3090>
- Minamimoto, T., & Kimura, M. (2002b). *Participation of the Thalamic CM-Pf Complex in Attentional Orienting*. <https://doi.org/10.1152/jn.00564.2001>
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381–425. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00042-1)
- Morales, M., & Margolis, E. B. (2017). Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(2), 73–85. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.165>
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, 8(6), 608–619. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
- Mouroux, M., Hassani, O. K., & Féger, J. (1997). Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience*, 81(2), 387–397. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00110-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00110-3)
- Nagy, J. I., Carter, D. A., & Fibiger, H. C. (1978). Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: the GABA connection. *Brain Research*, 158(1), 15–29. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90003-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90003-3)
- Nair-Roberts, R. G., Chatelain-Badie, S. D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J. P., & Ungless, M. A. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 152(4), 1024–1031. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.046>
- Nakajima, S., & McKenzie, G. M. (1986). Reduction of the rewarding effect of brain stimulation by a blockade of dopamine D1 receptor with SCH 23390. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 24(4), 919–923. <https://doi.org/10.1016/0091->

3057(86)90437-5

- Nakamura, Y., Otake, K., & Tokuno, H. (2006). The parafascicular nucleus relays spinal inputs to the striatum: an electron microscope study in the rat. *Neuroscience Research*, 56(1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.05.009>
- Nappo, S. A., De Oliveira, L. G., Van Der Meer Sanchez, Z., & De Araújo Carlini, E. (2005). Trihexyphenidyl (Artane®): A Brazilian study of its abuse. *Substance Use and Misuse*, 40(4), 473–482. <https://doi.org/10.1081/JA-200052423>
- Natsubori, A., Tsutsui-Kimura, I., Nishida, H., Bouchekioua, 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. *Journal of Neuroscience*, 37(10), 2723–2733. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3377-16.2017>
- Nauta, W. J. H., Smith, G. P., Faull, R. L. M., & Domesick, V. B. (1978). Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3(4–5), 385–401. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(78\)90041-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(78)90041-6)
- Nicola, S. M. (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*, 191(3), 521–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0510-4>
- Nicola, S. M. (2010). The flexible approach hypothesis: Unification of effort and cue-responding hypotheses for the role of nucleus accumbens dopamine in the activation of reward-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 30(49), 16585–16600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3958-10.2010>
- Nicola, S. M., Hopf, F. W., & Hjelmstad, G. O. (2004). Contrast enhancement: A physiological effect of striatal dopamine? *Cell and Tissue Research*, 318(1), 93–106. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0929-z>
- Nicola, S. M., Yun, I. A., Wakabayashi, K. T., & Fields, H. L. (2004a). Cue-Evoked Firing of Nucleus Accumbens Neurons Encodes Motivational Significance During a Discriminative Stimulus Task. *J Neurophysiol*, 91, 1840–1865. <https://doi.org/10.1152/jn.00657.2003>
- Nicola, S. M., Yun, I. A., Wakabayashi, K. T., & Fields, H. L. (2004b). Cue-Evoked Firing of Nucleus Accumbens Neurons Encodes Motivational Significance During a Discriminative Stimulus Task. *J Neurophysiol*, 91, 1840–1865. <https://doi.org/10.1152/jn.00657.2003>
- Nonomura, S., Nishizawa, K., Sakai, Y., Kawaguchi, Y., Kato, S., Uchigashima, M., Watanabe, M., Yamanaka, K., Enomoto, K., Chiken, S., Sano, H., Soma, S., Yoshida, J., Samejima, K.,

- Ogawa, M., Kobayashi, K., Nambu, A., Isomura, Y., & Kimura, M. (2018). Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways. *Neuron*, 99(6), 1302-1314.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.002>
- Okada, K., Nishizawa, K., Fukabori, R., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., Tsutsui, Y., Sakata, S., Matsushita, N., & Kobayashi, K. (2014). Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting striatal cholinergic interneurons. *Nature Communications*, 5(May).
<https://doi.org/10.1038/ncomms4778>
- OLDS, J., & MILNER, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- 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>
- Otake, K., & Nakamura, Y. (1995). Sites of origin of corticotropin-releasing factor-like immunoreactive projection fibers to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience Letters*, 201(1), 84–86. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12148-W](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12148-W)
- Otake, K., Ruggiero, D. A., & Nakamura, Y. (1995). Adrenergic innervation of forebrain neurons that project to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Brain Research*, 697(1–2), 17–26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00749-G](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00749-G)
- Otis, J. M., Namboodiri, V. M. K., Matan, A. M., Voets, E. S., Mohorn, E. P., Kosyk, O., McHenry, J. A., Robinson, J. E., Resendez, S. L., Rossi, M. A., & Stuber, G. D. (2017). Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. *Nature*, 543(7643), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nature21376>
- Otis, J. M., Zhu, M., Namboodiri, V. M. K., Rodriguez-Romaguera, J., Anton, E. S., Stuber, G. D., Cook, C. A., Kosyk, O., Matan, A. M., Ying, R., Hashikawa, Y., Hashikawa, K., Trujillo-Pisanty, I., Guo, J., & Ung, R. L. (2019). Paraventricular Thalamus Projection Neurons Integrate Cortical and Hypothalamic Signals for Cue-Reward Processing. *Neuron*, 103.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.018>
- Owen, S. F., Berke, J. D., & Kreitzer, A. C. (2018). Fast-Spiking Interneurons Supply Feedforward Control of Bursting, Calcium, and Plasticity for Efficient Learning. *Cell*, 172(4), 683-695.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.005>

- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 254–258. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90105-J](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90105-J)
- Parkes, S. L., Marchand, A. R., Ferreira, G., & Coutureau, E. (2016). A time course analysis of satiety-induced instrumental outcome devaluation. *Learning and Behavior*, 44(4), 347–355. <https://doi.org/10.3758/s13420-016-0226-1>
- Parsons, M. P., Li, S., & Kirouac, G. J. (2007). Functional and anatomical connection between the paraventricular nucleus of the thalamus and dopamine fibers of the nucleus accumbens. *The Journal of Comparative Neurology*, 500(6), 1050–1063. <https://doi.org/10.1002/cne.21224>
- Paxinos, G., & Watson, C. (2013). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates 7th Edition*.
- Pecina, S., Cagniard, B., Berridge, K. C., Aldridge, J. W., & Zhuang, X. (2004). P54 Hyperdopaminergic Mutant Mice Have Higher Wanting But Not Liking for Sweet Rewards. *Behavioural Pharmacology*, 15(5), A24. <https://doi.org/10.1097/00008877-200409000-00094>
- Peters, J., LaLumiere, R. T., & Kalivas, P. W. (2008). Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *Journal of Neuroscience*, 28(23), 6046–6053. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1045-08.2008>
- Peyron, C., Tighe, D. K., Van Den Pol, A. N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*, 18(23), 9996–10015. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-23-09996.1998>
- Phillipson, O. T., & Bohn, M. C. (1994). C1-3 adrenergic medullary neurones project to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience Letters*, 176(1), 67–70. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90873-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90873-7)
- Phillipson, O. T., & Griffiths, A. C. (1985). The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, 16(2), 275–296. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90002-8)
- Piantadosi, P. T., Yeates, D. C. M., & Floresco, S. B. (2018). Cooperative and dissociable involvement of the nucleus accumbens core and shell in the promotion and inhibition of actions during active and inhibitory avoidance. *Neuropharmacology*, 138, 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.028>
- Pisani, A., Bonsi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2003). Targeting

- striatal cholinergic interneurons in Parkinson's disease: Focus on metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 45(1), 45–56. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00137-0)
- Rajala, A. Z., Jenison, R. L., & Populin, L. C. (2018). Neural correlate of auditory spatial attention allocation in the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 119(4), 1450–1460. <https://doi.org/10.1152/jn.00854.2017>
- Raju, D. V, Shah, D. J., Wright, T. M., Hall, R. A., & Smith, Y. (2006). Differential Synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *J Comp Neurol*, 499(2), 231–243. <https://doi.org/10.1002/cne.21099>
- Reading, P. J., & Dunnett, S. B. (1991). The effects of excitotoxic lesions of the nucleus accumbens on a matching to position task. *Behavioural Brain Research*, 46(1), 17–29. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80093-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80093-2)
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: A vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009–1023. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00319-4)
- Redgrave, Peter, & Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(12), 967–975. <https://doi.org/10.1038/nrn2022>
- Redgrave, Peter, Vautrelle, N., & Reynolds, J. N. J. (2011). Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience*, 198, 138–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.060>
- Reiner, A., Medina, L., & Veenman, C. L. (1998). Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Research Reviews*, 28(3), 235–285. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00016-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00016-2)
- Rescorla, R., & Wagner, A. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (pp. 64–99).
- Rikhye, R. V, Wimmer, R. D., & Halassa, M. M. (2018). Toward an Integrative Theory of Thalamic Function. *Annu. Rev. Neurosci*, 41, 163–183. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317>
- Roitman, M. F., Wheeler, R. A., & Carelli, R. M. (2005). Nucleus accumbens neurons are

- innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output. *Neuron*, 45(4), 587–597.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.055>
- Romo, R., & Schultz, W. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *Journal of Neurophysiology*, 63(3), 592–606. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.63.3.592>
- Root, D. H., Mejias-Aponte, C. A., Zhang, S., Wang, H. L., Hoffman, A. F., Lupica, C. R., & Morales, M. (2014). Single rodent mesohabenular axons release glutamate and GABA. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1543–1551. <https://doi.org/10.1038/nn.3823>
- Rudkin, T. M., & Sadikot, A. F. (1999). Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: Organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience*, 88(4), 1165–1175. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00265-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00265-6)
- Rueda-Orozco, P. E., & Robbe, D. (2015). The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. *Nature Neuroscience*, 18(3), 453–462. <https://doi.org/10.1038/nn.3924>
- Sagara, H., Sendo, T., & Gomita, Y. (2010). Evaluation of motivational effects induced by intracranial self-stimulation behavior. *Acta Medica Okayama*, 64(5), 267–275. <https://doi.org/10.18926/AMO/40501>
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R. S., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W. S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., ... Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573–585. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6)
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191(3), 461–482. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9>
- 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*, 104(4), 515–521. <https://doi.org/10.1007/BF02245659>

- Salamone, John D. (1988). Dopaminergic involvement in activational aspects of motivation: Effects of haloperidol on schedule-induced activity, feeding, and foraging in rats. *Psychobiology*, 16(3), 196–206. <https://doi.org/10.3758/BF03327307>
- Salamone, John D., & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: Implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137(1–2), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00282-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00282-6)
- Salamone, John D., Cousins, M. S., & Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behavioural Brain Research*, 65(2), 221–229. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90108-2)
- Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(2), 75–93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
- Saunders, B. T., Richard, J. M., Margolis, E. B., & Janak, P. H. (2018). Dopamine neurons create Pavlovian conditioned stimuli with circuit-defined motivational properties. *Nature Neuroscience*, 21(8), 1072–1083. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0191-4>
- Schmidt, E. R. E., & Pasterkamp, R. J. (2017). The molecular mechanisms controlling morphogenesis and wiring of the habenula. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 162(August), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.08.008>
- Schmitzer-Torbert, N. C., & Redish, A. D. (2008). Task-dependent encoding of space and events by striatal neurons is dependent on neural subtype. *Neuroscience*, 153(2), 349–360. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.081>
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900–913. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-03-00900.1993>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schultz, Wolfram. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 259–288. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722>
- Setlow, B., Holland, P. C., & Gallagher, M. (2002). Disconnection of the basolateral amygdala

- complex and nucleus accumbens impairs appetitive Pavlovian second-order conditioned responses. *Behavioral Neuroscience*.
- Setlow, Barry, Schoenbaum, G., & Gallagher, M. (2003a). Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron*, 38(4), 625–636.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00264-2)
- Setlow, Barry, Schoenbaum, G., & Gallagher, M. (2003b). Neural Encoding in Ventral Striatum during Olfactory Discrimination Learning. In *Neuron* (Vol. 38).
- Sharf, R., Sarhan, M., & DiLeone, R. J. (2010). Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Research*, 1314, 130–138.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.028>
- Sharott, A., Doig, N. M., Mallet, N., & Magill, P. J. (2012). Relationships between the firing of identified striatal interneurons and spontaneous and driven cortical activities in vivo. *Journal of Neuroscience*, 32(38), 13221–13236.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2440-12.2012>
- Shimo, Y., & Hikosaka, O. (2001). Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 7804–7814.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-19-07804.2001>
- Shin, J. H., Kim, D., & Jung, M. W. (2018). Differential coding of reward and movement information in the dorsomedial striatal direct and indirect pathways. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02817-1>
- Shin, J. H., Song, M., Paik, S. B., & Jung, M. W. (2020). Spatial organization of functional clusters representing reward and movement information in the striatal direct and indirect pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(43), 27004–27015. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010361117>
- Sicre, M., Meffre, J., Louber, D., & Ambroggi, F. (2020a). The nucleus accumbens core is necessary for responding to incentive but not instructive stimuli. *Journal of Neuroscience*, 40(6), 1332–1343. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0194-19.2019>
- Sicre, M., Meffre, J., Louber, D., & Ambroggi, F. (2020b). The Nucleus Accumbens Core Is Necessary for Responding to Incentive But Not Instructive Stimuli. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(6), 1332–1343.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0194-19.2019>
- Singh, T., McDannald, M. A., Takahashi, Y. K., Haney, R. Z., Cooch, N. K., Lucantonio, F., &

- Schoenbaum, G. (2011). The role of the nucleus accumbens in knowing when to respond. *Learning and Memory*, 18(2), 85–87. <https://doi.org/10.1101/lm.2008111>
- Sirigu, A., & Duhamel, J. R. (2016). Reward and decision processes in the brains of humans and nonhuman primates. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 45–53. <https://doi.org/10.31887/dcns.2016.18.1/asirigu>
- Skinner, B. F. (1951). How to teach animals. *Scientific American*, 185(6), 26–29.
- Smith, K. S., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2011). Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(27), E255 LP-E264. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101920108>
- Smith, K. S., & Graybiel, A. M. (2013). A dual operator view of habitual behavior reflecting cortical and striatal dynamics. *Neuron*, 79(2), 361–374. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.038>
- Smith, K. S., Virkud, A., Deisseroth, K., & Graybiel, A. M. (2012). Reversible online control of habitual behavior by optogenetic perturbation of medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(46), 18932–18937. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216264109>
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F., & Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: A highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences*, 27(9), 520–527. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.004>
- Soares-Cunha, C., Coimbra, B., David-Pereira, A., Borges, S., Pinto, L., Costa, P., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2016). Activation of D2 dopamine receptor-expressing neurons in the nucleus accumbens increases motivation. *Nature Communications*, 7(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms11829>
- Soares-Cunha, C., de Vasconcelos, N. A. P., Coimbra, B., Domingues, A. V., Silva, J. M., Loureiro-Campos, E., Gaspar, R., Sotiropoulos, I., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2019). Nucleus accumbens medium spiny neurons subtypes signal both reward and aversion. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0484-3>
- Sosa, M., Joo, H. R., & Frank, L. M. (2020). Dorsal and Ventral Hippocampal Sharp-Wave Ripples Activate Distinct Nucleus Accumbens Networks. *Neuron*, 105(4), 725-741.e8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.022>
- Stalnaker, T. A., Berg, B., Aujla, N., & Schoenbaum, G. (2016). Cholinergic Interneurons Use Orbitofrontal Input to Track Beliefs about Current State. *The Journal of Neuroscience* :

- The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(23), 6242–6257.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0157-16.2016>
- Stefanik, M. T., Kupchik, Y. M., & Kalivas, P. W. (2016). Optogenetic inhibition of cortical afferents in the nucleus accumbens simultaneously prevents cue-induced transient synaptic potentiation and cocaine-seeking behavior. *Brain Structure and Function*, 221(3), 1681–1689. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-0997-8>
- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature Neuroscience*, 16(7), 966–973. <https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Stopper, C. M., Green, E. B., & Floresco, S. B. (2014). Selective involvement by the medial orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cerebral Cortex*, 24(1), 154–162. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs297>
- Strait, C. E., Sleezer, B. J., & Hayden, B. Y. (2015). Signatures of value comparison in ventral striatum neurons. *PLoS Biology*, 13(6), 1–22.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002173>
- Stuber, G. D., Hnasko, T. S., Britt, J. P., Edwards, R. H., & Bonci, A. (2010). Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease glutamate. *Journal of Neuroscience*, 30(24), 8229–8233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1754-10.2010>
- Stuber, G. D., Klanker, M., De Ridder, B., Bowers, M. S., Joosten, R. N., Feenstra, M. G., & Bonci, A. (2008). Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons. *Science*, 321(5896), 1690–1692.
<https://doi.org/10.1126/science.1160873>
- Sugimoto, T., Hattori, T., Mizuno, N., Itoh, K., & Sato, M. (1983). Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *Journal of Comparative Neurology*, 214(2), 209–216.
<https://doi.org/10.1002/cne.902140208>
- Swanson, J., Castellanos, F. X., Murias, M., LaHoste, G., & Kennedy, J. (1998). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(2), 263–271. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(98\)80150-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(98)80150-5)
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1981). An autoradiographic study of the efferent

- connections of the entorhinal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 199(4), 495–512. <https://doi.org/10.1002/cne.901990405>
- Talley, E. M., Solórzano, G., Lei, Q., Kim, D., & Bayliss, D. A. (2001). CNS distribution of members of the two-pore-domain (KCNK) potassium channel family. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 7491–7505. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-19-07491.2001>
- Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S. Q., & Costa, R. M. (2016). Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell*, 166(3), 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
- Tecuapetla, F., Matias, S., Dugue, G. P., Mainen, Z. F., & Costa, R. M. (2014). Balanced activity in basal ganglia projection pathways is critical for contraversive movements. *Nature Communications*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms5315>
- Tecuapetla, F., Patel, J. C., Xenias, H., English, D., Tadros, I., Shah, F., Berlin, J., Deisseroth, K., Rice, M. E., Tepper, J. M., & Koos, T. (2010). Glutamatergic signaling by mesolimbic dopamine neurons in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 30(20), 7105–7110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0265-10.2010>
- Tepper, J. M., Koós, T., Ibanez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Faust, T. W., & Assous, M. (2018). Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons: Update 2018. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12(November), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00091>
- Thorn, C. A., Atallah, H., Howe, M., & Graybiel, A. M. (2010). Differential Dynamics of Activity Changes in Dorsolateral and Dorsomedial Striatal Loops during Learning. *Neuron*, 66(5), 781–795. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.036>
- Thorndike, E. L. (1911). *Animal intelligence - experimental studies*. New York, The Macmillan company.
- Toates, F. M. (1986). *Motivational systems* (Cambridge University Press (ed.)).
- Tolman, E. C., & Gleitman, H. (1949). Studies in spatial learning; place and response learning under different degrees of motivation. *Journal of Experimental Psychology*, 39(5), 653–659. <https://doi.org/10.1037/h0059317>
- Tripathi, A., Prensa, L., Cebrián, C., & Mengual, E. (2010). Axonal branching patterns of nucleus accumbens neurons in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 518(22), 4649–4673. <https://doi.org/10.1002/cne.22484>
- Trouche, S., Koren, V., Doig, N. M., Ellender, T. J., El-Gaby, M., Lopes-dos-Santos, V., Reeve, H. M., Perestenko, P. V., Garas, F. N., Magill, P. J., Sharott, A., & Dupret, D. (2019). A

- Hippocampus-Accumbens Tripartite Neuronal Motif Guides Appetitive Memory in Space. *Cell*, 176(6), 1393-1406.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.037>
- Usuda, I., Tanaka, K., & Chiba, T. (1998). Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Research*, 797(1), 73–93. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00359-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00359-X)
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Fisone, G., & Girault, J. A. (2009). Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends in Neurosciences*, 32(10), 538–547. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.005>
- Van Der Werf, Y. D., Witter, M. P., & Groenewegen, H. J. (2002). The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. In *Brain Research Reviews* (Vol. 39, Issues 2–3). [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00181-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00181-9)
- 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 : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2469–2476. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.135>
- Villavicencio, M., Moreno, M. G., Simon, S. A., & Gutierrez, R. (2018). Encoding of sucrose's palatability in the nucleus accumbens shell and its modulation by exteroceptive auditory cues. *Frontiers in Neuroscience*, 12(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00265>
- Voorn, P., Vanderschuren, L. J. M. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. A. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27(8), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.006>
- Wachtel, S. R., Ortengren, A., & Wit, H. de. (2002). The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to methamphetamine in healthy volunteers. *Drug and Alcohol Dependence*, 68(1), 23–33. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00104-7)
- Walton, M. E., Bannerman, D. M., Alterescu, K., & Rushworth, M. F. S. (2003). Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *Journal of Neuroscience*, 23(16), 6475–6479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-16-06475.2003>
- Warlow, S. M., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2017). Optogenetic central amygdala

- stimulation intensifies and narrows motivation for cocaine. *Journal of Neuroscience*, 37(35), 8330–8348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3141-16.2017>
- 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(1), 7–12. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000122>
- Williams, R. H., Alexopoulos, H., Jensen, L. T., Fugger, L., & Burdakov, D. (2008). Adaptive sugar sensors in hypothalamic feeding circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(33), 11975–11980. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802687105>
- Wise, R A, & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94(4), 469–492.
- Wise, R A, & Rompre, P. P. (1989). Brain Dopamine and Reward. *Annual Review of Psychology*, 40(1), 191–225. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.001203>
- Wise, R A, Spindler, J., deWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-induced “anhedonia” in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science (New York, N.Y.)*, 201(4352), 262–264. <https://doi.org/10.1126/science.566469>
- Wise, Roy A. (1978). Catecholamine theories of reward: A critical review. *Brain Research*, 152(2), 215–247. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90253-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90253-6)
- 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(6011), 1677–1681. <https://doi.org/10.1126/science.1193771>
- Wood, W., & R nger, D. (2016). Psychology of habit. *Annual Review of Psychology*, 67, 289–314. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033417>
- Woods, S. C., Seeley, R. J., Porte, D. J., & Schwartz, M. W. (1998). Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5368), 1378–1383. <https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1378>
- Wu, Y., Richard, S., & Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: A single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience Research*, 38(1), 49–62. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(00\)00140-1](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(00)00140-1)
- Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G. C. R., Urakubo, H., Ishii, S., & Kasai, H. (2014). A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic

- spines. *Science*, 345(6204), 1616–1620. <https://doi.org/10.1126/science.1255514>
- Yamada, H., Matsumoto, N., & Kimura, M. (2004). Tonically Active Neurons in the Primate Caudate Nucleus and Putamen Differentially Encode Instructed Motivational Outcomes of Action. *Journal of Neuroscience*, 24(14), 3500–3510. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0068-04.2004>
- Yamaguchi, T., Sheen, W., & Morales, M. (2007). Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area. *The European Journal of Neuroscience*, 25(1), 106–118. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05263.x>
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience*, 19(1), 181–189. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03095.x>
- Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 513–523. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x>
- Yun, I. A., Nicola, S. M., & Fields, H. L. (2004). Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior. *European Journal of Neuroscience*, 20(1), 249–263. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03476.x>
- Yun, I. A., Wakabayashi, K. T., Fields, H. L., & Nicola, S. M. (2004). The Ventral Tegmental Area Is Required for the Behavioral and Nucleus Accumbens Neuronal Firing Responses to Incentive Cues. *Journal of Neuroscience*, 24(12), 2923–2933. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5282-03.2004>
- Záborszky, L., Alheid, G. F., Beinfeld, M. C., Eiden, L. E., Heimer, L., & Palkovits, M. (1985). Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: A morphological and radioimmunological study. *Neuroscience*, 14(2). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90302-1)
- Zahm, D. S., & Brog, J. S. (1992). On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50(4), 751–767. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90202-D](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90202-D)
- Zemishlany, Z., Aizenberg, D., Weiner, Z., & Weizman, A. (1996). Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 11(3), 199–

202. <https://doi.org/10.1097/00004850-199609000-00007>
- Zhang, H., & Sulzer, D. (2004). Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nature Neuroscience*, 7(6), 581–582. <https://doi.org/10.1038/nn1243>
- Zhang, Y. F., & Cragg, S. J. (2017). Pauses in striatal cholinergic interneurons: What is revealed by their common themes and variations? *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11(October), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00080>
- Zhou, F.-M., Wilson, C. J., & Dani, J. A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *Journal of Neurobiology*, 53(4), 590–605. <https://doi.org/10.1002/neu.10150>
- Zhou, F. M., Wilson, C. J., & Dani, J. A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. In *Journal of Neurobiology* (Vol. 53, Issue 4, pp. 590–605). <https://doi.org/10.1002/neu.10150>
- Zhou, Y., Zhu, H., Liu, Z., Chen, X., Su, X. J., Ma, C., Tian, Z., Huang, B., Yan, E., Liu, X., & Ma, L. (2019). A ventral CA1 to nucleus accumbens core engram circuit mediates conditioned place preference for cocaine. *Nature Neuroscience*, 22(12), 1986–1999. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0524-y>
- Zoli, M., Moretti, M., Zanardi, A., McIntosh, J. M., Clementi, F., & Gotti, C. (2002). Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *Journal of Neuroscience*, 22(20), 8785–8789. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-20-08785.2002>